THESIS

MUNICH

1967

DIE REIZANTWORT DES OCCIPITALHIRNS NACH PROPANIDID UND METHOHEXITAL

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD U. IVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF. 94304

Arnulf Kramann

AUS DER NERVENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Komm. Leiter: Prof. Dr. M. Kaess

DIE REIZANTWORT DES OCCIPITALHIRNS NACH PROPANIDID UND METHOHEXITAL

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Arnulf Kramann

aus Planegg/München

Diese Arbeit wurde mit Unterstützung der
DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT durchgeführt

München 1967

A. Schubert, München 5, Corneliusstr. 21 · Telefon 22 17 77

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. - Doz. Dr. J. KUGLER
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. M. KAESS
Dekan:	Prof. Dr. F. HOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 14. 11. 1967

IN DANKBARKEIT MEINEN ELTERN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153307_0095

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

I. EINLEITUNG 7

II. PROBLEMSTELLUNG 9

III. METHODE 11

IV. MATERIAL 14

V. ERGEBNISSE 15

A. Vorbemerkungen 15

B. PROPANIDID-Narkosen 17

C. METHOHEXITAL-Narkosen 18

VI. DISKUSSION 21

VII. ZUSAMMENFASSUNG 26

VIII. ABBILDUNGEN 27

IX. LITERATUR 49

I. EINLEITUNG

Im Jahre 1946 veröffentlichte G. WALTER (56), der 1936 schon die Technik der Tumorlokalisation mit Hilfe des Elektroencephalogramms begründet hatte, die Ergebnisse einer Untersuchung von Antworten der menschlichen Hirnrinde auf Lichtreize. Vier Jahre zuvor hatte er das Verfahren der automatischen Frequenzanalyse des EEG angegeben, dessen er sich bei diesen Versuchen bediente.

In der Folgezeit entwickelte sich das Studium der "Evoked Potentials" oder Reizantworten der Hirnrinde auf sensibel-sensorische Stimulation zu einem sehr bedeutenden Forschungszweig auf dem Gebiet der experimentellen Elektroencephalographie. Zweifellos stellt die Einführung dieser Untersuchungsmethode einen großen Fortschritt dar in dem Bemühen um die Klärung der neurophysiologischen Grundlagen der Hirnfunktion, seit es H. BERGER (3) im Jahre 1924 gelang, mit seinem "Elektrenkephalogramm" die ersten Hirnstrombilder von der unverletzten Kopfhaut des Menschen abzuleiten.

Besonders in den letzten Jahren kann man eine außerordentliche Zunahme der Veröffentlichungen zu diesem Thema feststellen, wobei neu entwickelte Methoden und Geräte es ermöglichen, die anfangs stark unterschiedlichen Ergebnisse der einzelnen mit verschiedenen Techniken arbeitenden Untersucher miteinander zu vergleichen und eine allgemeingültige Nomenklatur zu erarbeiten.

Die Reizantworten der Hirnrinde erscheinen im EEG auf die Spontanaktivität aufgesetzt und sind beim visuellen Auswerten der Kurven ohne technische Hilfsmittel schwer von dieser zu trennen.

DAWSON (20) untersuchte im Jahre 1947 die Antwort der menschlichen Hirnrinde auf elektrische Reizung peripherer sensibler Nerven. Jedes durch wiederholte Stimulation entstandene Potential wurde mit Hilfe eines Kathodenstrahl-Oszillographen sichtbar gemacht und photographisch superponiert. Diese "Superpositionsmethode" wurde von vielen Forschern übernommen und weiterentwickelt, u.a. auch von CIGANEK (11-14), dessen Arbeiten auf dem Gebiet

der optisch ausgelösten Reizantworten eine besondere Bedeutung erlangt haben.

Neben den von DAWSON angegebenen Verfahren wurde bis heute eine Reihe anderer Methoden zur Analyse des EEG vorgeschlagen (7, 8, 37, 38, 51 u.a.). Eine vergleichende Untersuchung verschiedener Analysemethoden veröffentlichte STORM van LEEUVEN 1964 (53).

Aufschlußreiche Ergebnisse brachte insbesondere das Studium der Reizantworten bei veränderten Funktionszuständen des Gehirns. Aus der Vielzahl der Veröffentlichungen seien nur einige herausgegriffen, so Angaben über Veränderungen der Reizantworten im Schlaf (1, 24, 25, 27, 50), bei Erkrankungen und Sauerstoffmangel des Gehirns (11, 19, 43, 48, 61) und unter der Einwirkung von Medikamenten (26, 28, 29, 39, 42, 52, 59). In diesen Fällen bietet die Analyse der Reizantworten neben dem EEG zusätzliche Aufschlüsse über neurophysiologische und neuropathologische Mechanismen der Hirnfunktion.

Wir arbeiteten bei unseren Versuchen über Veränderungen der Reizantworten unter Narkose mit dem von KEIDEL (38) 1958 entwickelten Gerät zur elektronischen Analyse von periodischen bioelektrischen Potentialen mit Hilfe einer statistischen Mittelwertsmethode.

Die Erfahrungen von LÖFFELMANN (45), ZWEIBARTH (61) und FAHLBUSCH (26) bei der Arbeit mit dieser Apparatur hatten deren Eignung für diesen Zweck gezeigt, jedoch auch eine Reihe von Nachteilen und Unzulänglichkeiten aufgedeckt, die den Aussagewert der Ergebnisse einschränken.

Für die Forschung auf dem Gebiet der Reizantworten bedeutete es daher einen großen Fortschritt, als serienmäßig gefertigte Geräte eingeführt wurden, die in ungleich kürzerer Zeit eine präzisere und besser auswertbare Analyse der Reizantworten ermöglichen. Die von verschiedenen Autoren seit 1963 veröffentlichten Ergebnisse von Untersuchungen mit dem Computer of Average Transients ("CAT") der MNEMOTRON CO. demonstrieren die Überlegenheit derartiger Apparaturen. Neben dem "CAT" steht heute eine Reihe ähnlicher Geräte zur Verfügung, die zum Teil auch mit unterschiedlichen technischen Prinzipien arbeiten, so z.B. der "SYBER NEURAC COMPUTER", der "ECHOGRAPH" mit dem Speicherwerk "MAGNETOR" von der Firma ALVAR, das von REMOND entworfene "PHASOTRON", der Analysator "ART 100" von der S.A.I.P. MALAKOFF, das "ENHANCETRON" und der "DATA RETRIEVAL COMPUTER" der NUCLEAR CHICAGO CORP.

II. PROBLEMSTELLUNG

Die Versuche von ZWEIBARTH (61) über den Einfluß von Karotiskompression, Stickstoffbeatmung und Hyperventilation auf die Reizantworten (RA) der Sehrinde hatten gezeigt, daß es mit dem von uns angewandten Verfahren möglich war, signifikante Veränderungen dieser RA zu erfassen. Im Anschluß daran führte FAHLBUSCH (26) Untersuchungen mit dem Psychopharmakon INSIDON durch, konnte jedoch keinen eindeutigen Effekt dieses relativ schwach wirkenden Medikaments auf den Kurvenverlauf der Reizantworten nachweisen.

Unter den Substanzen, die nachhaltig in die Abläufe bioelektrischer Funktionen innerhalb des Zentralnervensystems eingreifen, stellen die Narcotica schon aufgrund ihrer klinischen Bedeutung eine besonders wichtige Gruppe dar. Nach den auf diesem Gebiet bisher gemachten Erfahrungen (17, 28, 29, 39 u.a.) konnten wir für die Versuche mit unserer Apparatur deutliche Veränderungen der occipitalen RA unter Narkose erwarten.

Die Moglichkeit dazu ergab sich bei der vergleichenden Untersuchung der intravenosen Kurznarcotica PROPANIDID und METHOHEXITAL, die gemeinsam durchgeführt wurde von der Anästhesieabteilung der Chirurgischen Universitätsklinik München und der EEG-Abteilung der Universitäts-Nervenklinik (42).

PROPANIDID (EPONTOL^{R}) ist ein neuentwickeltes Phenoxyessigsäurederivat mit der Formel 3-Methoxy-4-(N, N-diäthylcarbamoylmethoxy)-phenylessigsäure-n-propylester.

METHOHEXITAL (BREVIMYTAL-Na.) ist das Natriumsalz der alpha-dl-1-Methyl-5-allyl-5-(1-methylpentinyl-2)-barbitursäure.

Bei vergleichenden elektronystagmographischen und psychophysischen Untersuchungen dieser Substanzen hatte HAAS (32) eine weitgehende Übereinstimmung in der Wirkung von PROPANIDID und METHOHEXITAL festgestellt. Eine umfassende Zusammenstellung experimenteller und klinischer Erfahrungen mit PROPANIDID wurde im Jahre 1965 veröffentlicht (35).

Bei unseren Versuchen ging es um die Beantwortung folgender Fragen:

1) Wie wird die Antwort der Sehrinde auf Lichtreize durch ein intravenös rasch appliziertes Narcoticum beeinflußt?

2) Lassen sich mit der von uns angewandten Untersuchungsmethode Unterschiede in der Narkosewirkung von PROPANIDID und METHOHEXITAL nachweisen?

III. METHODE

Die in den Arbeiten von LÖFFELMANN (45), ZWEIBARTH (61) und FAHLBUSCH (26) beschriebene Methode der Registrierung von optisch ausgelösten Reizantworten der Sehrinde mit Hilfe der von D. W. KEIDEL (38) entwickelten Apparatur wurde zum größten Teil unverändert übernommen.

In einem fensterlosen, faradisch abgeschirmten Raum ruhten die Versuchspersonen in einem bequemen Liegestuhl. Sie wurden aufgefordert, sich körperlich und geistig nach Möglichkeit zu entspannen. Ein Strobotestgerät der Fa. SCHWARZER lieferte die Blitze, die aus einer Entfernung von 5 cm auf die geschlossenen Augen der Versuchsperson abgegeben wurden. Mit Hilfe einer Photozelle registrierten wir die Blitze auf einem der EEG-Kanäle. Aufgrund der bisher gemachten Erfahrungen wählten wir für alle Ableitungen eine Blitzfrequenz von 3,5/sec. Die Dauer der Blitzserien betrug bei 8 Versuchen je 30, bei 2 Versuchen je 20 Sekunden. Da die Zeitmessung mit Hilfe einer Stoppuhr von Hand erfolgte, schwankte die Anzahl der Blitze pro Serie in geringen Grenzen um den Wert von 105/sec.

Wir wandten die Methode der bipolaren Ableitung an, wobei jeweils eine Elektrode unmittelbar oberhalb der protuberantia occipitalis ext. lag, während die andere ca. 6 cm darüber in der Mediosagittallinie befestigt wurde. Wie bei den früheren Versuchen mit unserer Apparatur wurde die occipitale Elektrode an den oberen, die darübergelegene an den unteren Wahlschalter des Verstärkereingangs am EEG-Gerät angeschlossen. Bei dieser Verbindung der Geräte entspricht die Polung der graphisch dargestellten Kurven der des EEG. Ein Ausschlag nach oben bedeutet bei diesen Ableitungen von der Kopfhaut der Occipitalregion eine Negativität am oberen Wahlschalter des Verstärkereingangs. Außer der für die Analyse der Reizantworten benötigten Ableitung zwischen den beiden occipitalen Elektroden wurde während der Versuche ein EEG über 8 Kanäle mitgeschrieben.

Bei vier Ableitungen benutzten wir Klebeelektroden (Versuch Nr. 1, 4, 5, 10), bei den übrigen stiftförmige Oberflächenelektroden mit Kunststoffhaltern (Typ EDISWAN (41)), da die Klebeelektroden trotz sorgfältiger und teilweise wiederholter Befestigung keine störungsfreien Kurvenbilder lieferten. Die kurze Dauer der Ableitungen (15-20 min.) ermöglichte den Gebrauch der Oberflächenelektroden, ohne für die Versuchsergebnisse einen ins Gewicht fallenden Qualitätsverlust befürchten zu müssen (45). Die Einzelheiten der Klebetechnik sind bei FAHLBUSCH (26) näher beschrieben.

Die zu Beginn jedes Versuches gemessenen und während der Ableitung mehrfach kontrollierten elektrischen Widerstände zwischen den occipitalen Elektroden betrugen bei der Verwendung von Klebeelektroden zwischen 4 und 7 kOhm, bei den übrigen Versuchen 10-19 kOhm. Die Technik der Registrierung und der elektronischen Auszählung der Meßwerte sowie die Methode der Datenverarbeitung sind unverändert übernommen worden. Die Analyse der Antwort auf einen Einzelreiz erfolgte jeweils auf eine Strecke von 240 msec., bestehend aus 24 Einzelmessungen im Abstand von je 10 msec. Die Öffnungszeit des Stromtores (gate) betrug dabei 4 msec.

Versuchsablauf:

Eine Stunde vor dem Beginn des Versuches mußte das Gerät eingeschaltet und angeheizt werden. Nach dem Anlegen der Elektroden folgten darauf unter Standard-Bedingungen drei Blitzserien (St_1-St_3); Dauer der Blitzserien und Pausen je 30 sec. bei den Versuchen Nr. 1, 2 und 5-10, bei den Versuchen Nr. 3 und 4 je 20 sec. Wenige Minuten nach dem Ende der 3. Blitzserie (St_3) bekam die Versuchsperson 0,5 ml Atropin und etwa 1 Minute darauf das Narkosemittel i.v. injiziert. Bei den Versuchen Nr. 1-3 wurde je 500 mg PROPANIDID, bei den Versuchen Nr. 4-10 jeweils 150 mg METHOHEXITAL innerhalb von 30 sec. gegeben.

Beim Auftreten der höchsten und langsamsten Tätigkeit im Kurvenmuster des laufend mitgeschriebenen EEG wurden wiederum drei Blitzserien ausgelöst. Da die Zeitspanne zwischen Beginn der Injektion und dem Erscheinen dieser Narkosetätigkeit beträchtliche interindividuelle Unterschiede aufwies, bewegt sich der Zeitpunkt des Beginns der 4. Blitzserie zwischen 48 sec. post injectionem (Versuch Nr. 3) und 2 min. p.i. (Versuch Nr. 1). Im Narkoseendstadium folgten bei weitgehender Normalisierung des EEG die letzten drei Blitzserien.

Versuchsdauer:

Der Zeitaufwand für einen Versuch betrug im Durchschnitt für die Vorbereitung 20-25 min., für die Ableitung selbst 15-20 min. und für die Abschlußarbeiten 10 min.

Auszählen der Meßwerte:

Um ungenaue Ergebnisse durch Überschreiten der kritischen Laufzeit der Apparatur zu vermeiden, konnte das Auszählen der Meßwerte erst am Nachmittag des gleichen Tages oder am darauffolgenden Tag erfolgen (45). Dieser Arbeitsgang nahm jeweils etwa 3 Stunden in Anspruch.

Zeichnen der Kurven:

Für die visuelle Auswertung der graphisch dargestellten Meßwerte hat sich bewährt, auf den Abszissen 240 msec. nicht wie anfangs als 24 cm sondern als 12 cm zu zeichnen. Auf den Ordinaten werden dabei die Amplituden mit steigenden Maßzahlen von unten nach oben aufgetragen. Die Komponenten der Kurven treten so deutlicher hervor und lassen sich leichter voneinander abgrenzen. Das Zeichnen der Kurven dauerte im Durchschnitt ca. 4 Stunden. Etwa die gleiche Zeit benötigte man zusätzlich für das Berechnen und Zeichnen der Mittelwertskurven aus den Ergebnissen von je drei Blitzserien.

Insgesamt mußte man also vom Beginn eines Versuches bis zum Vorliegen des fertigen Ergebnisses mit einer Zeitdauer zwischen 10 und 12 Stunden rechnen.

IV. MATERIAL

Auswertbare Ergebnisse liegen vor von drei Ableitungen unter Narkose mit 500 mg PROPANIDID i. v. und sieben Ableitungen unter Narkose mit 150 mg METHOHEXITAL i. v.. Für die Versuche stellten sich sieben männliche Personen im Alter zwischen 20 und 24 Jahren freiwillig zur Verfügung. Die Ableitungen von zwei weiteren Versuchspersonen waren wegen technischer Artefakte in den registrierten Reizantworten nicht verwertbar.

V. ERGEBNISSE

A. VORBEMERKUNGEN

FAHLBUSCH (26) hatte die Frage untersucht, ob für die mit unserer Apparatur gewonnenen Ergebnisse die Nomenklatur der "Evoked Potentials" übernommen werden könne, die den Vorschlägen von CIGANEK folgt. Er bezog sich dabei auf eine Arbeit von CERNACEK und CIGANEK (11), in der die Verfasser mit Hilfe der von DAWSON (21) entwickelten Superpositionstechnik die Antworten der Sehrinde auf Lichtreize bei verschiedenen Reizfrequenzen untersuchten und die einzelnen Gipfel der Kurven mit römischen Ziffern numerierten. Beim Vergleich der eigenen Resultate mit den dort veröffentlichten Ergebnissen fand FAHLBUSCH eine weitgehende Übereinstimmung im Verhalten der wesentlichen Kurvenelemente, so daß er die Bezeichnung der Wellen mit römischen Ziffern übernehmen konnte. Da die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Versuche unter den gleichen Bedingungen wie in der Arbeit von FAHLBUSCH durchgeführt und ausgewertet wurden, war es möglich, auch hier diese Nomenklatur zu verwenden.

Die Reizantwort gliedert sich nach CIGANEK in eine "Primärantwort" und eine "Sekundärantwort", die ein unterschiedliches funktionelles Verhalten aufweisen. Die Primärantwort hat bei CIGANEK eine Latenz von 28,62 $\pm$ 2,02 msec. und besteht aus drei Wellen alternierender Polarität, die mit römischen Ziffern von I bis III bezeichnet sind, wobei Welle I occipital negativ ist. Die Sekundärantwort besteht aus vier Wellen mit der fortlaufenden Bezeichnung IV bis VII, wobei Welle IV occipital positiv ist.

Abbildung 1 zeigt die errechneten Mittelwerte aus 8 Ableitungen zu je drei Blitzserien unter Standard-Bedingungen (Blitzfrequenz 3,5/sec., Dauer der Blitzserien je 30 sec., Dauer der Pausen je 30 sec.). Die Kurve zeigt alle auch von CIGANEK und FAHLBUSCH beschriebenen Komponenten. (Die Ergebnisse der Versuche Nr. 3 und 4 konnten in diese Berechnung nicht einbezogen werden, da die Dauer der Blitzserien und Pausen in diesen Fällen nur je 20 sec. betrug).

Einen Vergleich der Gipfelzeiten der Wellen I bis VII aus der vorliegenden Arbeit mit denen von CIGANEK und FAHLBUSCH ermittelten Werten zeigt die folgende Tabelle: (s. Tabelle 1, Seite 16).

TABELLE 1

Gipfel	Eigene Ergebnisse	FAHLBUSCH	CIGANEK
I	30	30	28,63 ± 2,02
II	40	40	45
III	60	60	60
IV	80	110 (100)	90
V	110	120 (110)	105
VI	140	140 (120)	130
VII	160	160	165

Angabe in msec.)

Die bei unseren Versuchen gefundenen Gipfelzeiten stimmen mit den Ergebnissen bei CIGANEK fast völlig überein. Der Beginn der Sekundärantwort (Welle IV) differiert hier nur um 10 msec. und entspricht mit 80 msec. dem von EBE et al. (23) ermittelten Wert von 83 msec.

Deutlich kommt in Abbildung 1 die dominierende Stellung der drei "Hauptwellen" III, V und VII zum Ausdruck. Beim Auswerten der folgenden Versuchsgruppen spielen diese Hauptwellen daher aufgrund ihres unter Standard-Bedingungen weitgehend konstanten Verhaltens hinsichtlich Amplitudengröße und Gipfelzeit die wichtigste Rolle.

Abbildung 2 zeigt diese Konstanz der Wellen III, V und VII bei acht Ableitungen unter Standard-Bedingungen anhand der Mittelwerte aus jeweils der ersten, zweiten und dritten Blitzserie jedes Versuches. Im Verlauf dieser drei Blitzserien zeigen sich nur unwesentliche Veränderungen der Reizantworten. Bei keinem Versuch läßt sich das von LÖFFELMANN (45) beschriebene Phänomen der Habituation beobachten, d.h. eine allgemeine Amplitudenabnahme als Ausdruck der Gewöhnung bei kurz aufeinanderfolgenden Blitzserien unter Standard-Bedingungen.

B. 3 PROPANIDID-NARKOSEN (Abbildung 3 bis 5)

Untersucht werden die Reizantworten von drei Personen vor der Narkose, während der Narkose mit 500 mg PROPANIDID und im Narkoseendstadium. Eine Übersicht über das Verhalten der Gesamtamplitude gibt die Tabelle 2.

TABELLE 2

Vp	Name	Alter	RA	Narkose			Narkose-Endstadium			
				4	5	6	7	8	9	(BS)
1	VI, Kl	20a	k	-	-	-	-		+	
2	KL, Be	21a	k			--			fehlt	
3	ST, Ec	20a	u	--	--	--	--	--	--	

Zeichenerklärung:

Vp = Versuchsperson
RA = Reizantwort (St_1-St_3)
BS = Blitzserien

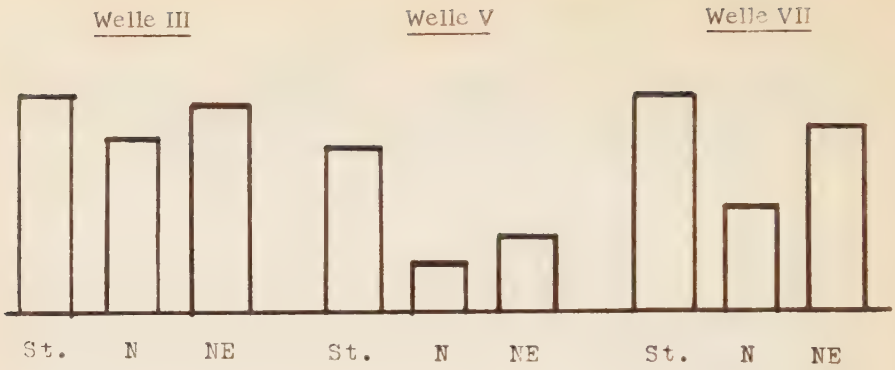
k = konstant
u = unkonstant
+ = Zunahme
- = Abnahme

Es zeigt sich, daß den in verschiedenen Narkosestadien ausgelösten Reizantworten nicht jeweils ein bestimmtes Bild im Kurvenmuster des EEG entspricht. Die RA weisen ihre niedrigsten Amplituden in einem Stadium der Narkose auf, während dessen das EEG schon eine Rückkehr zum Normalverhalten zeigt, wie aus den Abbildungen 4 und 5 hervorgeht.

In einem Falle (Versuch Nr. 1), Abbildung 3, kommt es im Endstadium der Narkose zu einer überschießenden Amplitudenzunahme der RA. (Bei diesem Versuch sowie bei Versuch Nr. 7 wurde das EEG auf nur einem Kanal mitgeschrieben und stand für die Aufnahme in diese Arbeit nicht zur Verfügung.)

Als einzige der drei Hauptwellen ist Welle III bei jedem Versuch während der Narkose und im Narkoseendstadium erhalten. Die größte Inkonstanz und Empfindlichkeit gegenüber dem Einfluß des Narcoticums zeigt die Welle V.

Das unterschiedliche Verhalten der Wellen III, V und VII zeigt die folgende schematische Darstellung ihrer Fuß-Gipfel-Amplituden bei je drei Ableitungen unter Standard-Bedingungen (St), Narkose (N) und im Narkoseendstadium (NE): (s. Darstellung, Seite 18).



Die Gipfelzeiten der Wellen III, V und VII zeigen im Verlauf der Versuche keine oder nur unwesentliche Veränderungen, die ein einheitliches Verhalten nicht erkennen lassen.

C. 7 METHOHEXITAL-NARKOSEN (Abbildung 6 bis 12)

Die Versuchsergebnisse mit dem Narkosemittel METHOHEXITAL stimmen weitgehend mit den Resultaten der PROPANIDID-Narkosen überein. Mit einer Ausnahme (Abbildung 12) zeigen die Reizantworten aller Versuchspersonen wie bei den Narkosen mit PROPANIDID eine gegenüber den EEG-Veränderungen verzögerte Abnahme der Gesamtamplitude während der Narkose. Eine Übersicht gibt Tabelle 3. s. Seite 19).

TABELLE 3

Vp	Name	Alter	RA	Narkose			Narkose-Endstadium			
				4	5	6	7	8	9	(BS)
4	KL, Be	21a	k	-	--	---	--	-	-	
5	VI, Kl	20a	k	-	-	---				
6	ST, Ec	20a	k	-	-	--	-	-	-	
7	WE, Wo	20a	k	--	--	---	--	-		
8	GR, Ul	24a	k	--	-					
9	EN, Ru	20a	u	--	--	--	--	-	-	
10	FI, We	21a	u	+	++	++	++	+++	++	

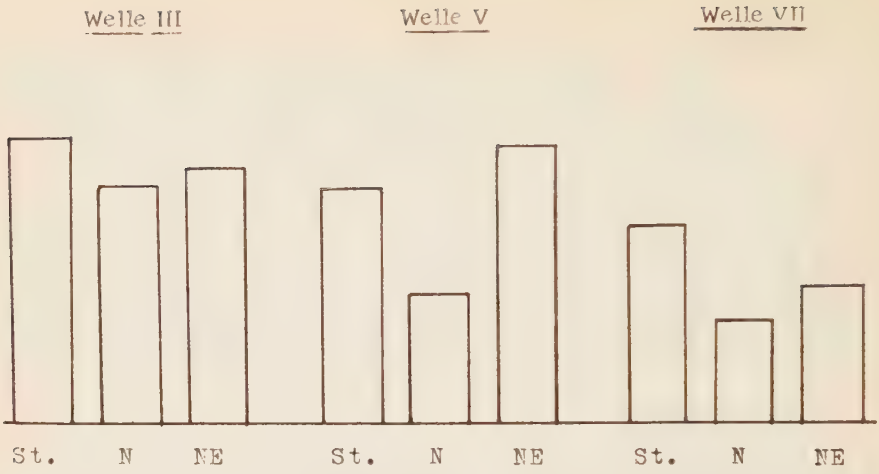
Zeichenerklärung:

Vp = Versuchsperson
RA = Reizantwort (St_1 - St_3)
BS = Blitzserien

k = konstant
u = unkonstant
+ = Zunahme
- = Abnahme

Bei genauer Korrelation der Reizantworten mit dem jeweils zeitlich entsprechenden Kurvenmuster im EEG zeigt sich bei einem Teil der Fälle deutlich das Bild paradoxer Stadien mit erhaltenen Reizantworten bei sehr langsamer Deltatätigkeit im EEG, mit fast erloschenen Reizantworten zur Zeit einer rascheren Delta-Thetatätigkeit sowie mit hohen Amplituden der Reizantworten zur Zeit rascher Betatätigkeit.

Das Verhalten der Wellen III, V und VII unter dem Einfluß von METHOHEXITAL entspricht im wesentlichen den Verhältnissen bei der Verwendung von PROPANIDID, wie die folgende schematische Darstellung ihrer Fuß-Gipfel-Amplituden zeigt: (s. Darstellung, Seite 20).



Auch während der Narkose mit METHOHEXITAL kommt es bei den einzelnen Wellen der Reizantwort nicht zu signifikanten Veränderungen der Gipfelzeiten.

VI. DISKUSSION

Die erste Frage, die man sich vor dem kritischen Beurteilen der Versuchsergebnisse stellen muß, ist die nach der Tauglichkeit des von uns angewandten Verfahrens.

Die Erwärmung des der KEIDELschen Apparatur angeschlossenen elektronischen Zählwerks bei Laufzeiten von mehr als 4 Stunden führte bei LÖFFELMANN (45) zu Veränderungen der ermittelten Werte um ± 10 %. Diese Fehlerquelle konnte in der vorliegenden Arbeit ausgeschaltet werden, jedoch blieb das Problem der schwankenden Trägerfrequenz (TF) bestehen. LÖFFELMANN fand TF-Schwankungen bis zu 6,5 % und FAHLBUSCH (26) beobachtete eine unkonstante TF in 54 % seiner Fälle mit unkonstanter Reizantwort. Da die TF jedoch nur im Anschluß an jeden Versuch registriert werden konnte, wenn der Eingangsstecker des Frequenzmodulators gezogen wurde, war eine genaue Korrelation dieser Schwankungen mit der Reizantwort nicht möglich. Die daraus resultierende Fehlerbreite in den Ergebnissen spielt aber angesichts der massiven Veränderungen der Reizantwort durch Narkosemittel für unsere Versuche keine wesentliche Rolle.

Die Dauer der einzelnen Blitzserien wurde von Hand mit der Stoppuhr bestimmt, so daß die Anzahl der Blitze zwischen 93 und 105 pro Serie schwankte. Daraus ergaben sich Niveauunterschiede bei den absoluten Maßzahlen, da diese von der Apparatur nach der Summationsmethode ermittelt wurden. Dies kann zu Schwierigkeiten beim Zeichnen und Vergleichen der Kurven führen, hat jedoch auf die Beurteilung der Reizantwort selbst keinen Einfluß.

Ein wesentlicher Nachteil der von uns verwendeten Apparatur liegt jedoch darin, daß sie eine Kontrolle der Reizantwort nur in Abständen von jeweils 10 msec. zuläßt. Das bedeutet, daß während der Analysenzeit von 250 msec. nur 25 Einzelmessungen möglich sind, aus denen sich die Kurve zusammensetzt. Eine exakte Bestimmung der Gipfelzeiten wird dadurch unmöglich, ebenso wie die Beobachtung feinerer Veränderungen im Kurvenverlauf. Geeignet zur Analyse von Reizantworten ist die Methode also nur, wenn wirklich signifikante Veränderungen im Kurvenverlauf zu erwarten sind, wie es z.B. bei den von ZWEIBARTH (61) durchgeführten Versuchen mit Hyperventilation und Karotiskompression der Fall war. FAHLBUSCH hingegen fand bei seiner Arbeit über die Reizantworten des Occipitalhirns nach INSIDON keine signifikanten Veränderungen der Reizantworten und wies darauf hin,

daß man mit Hilfe geeigneter Apparate diesem Problem wohl hätte näherkommen können. Die Vorteile einer solchen "geeigneten Apparatur" sind ersichtlich aus der Arbeit von WITT (60), der die occipitalen Reizantworten nach Pupillenerweiterung durch einen Computer (CAT-A 400) analysieren ließ.

Die Veränderungen der Reizantwort durch Einwirken der i.v. gegebenen Narcotica sind jedoch so deutlich, daß die Ungenauigkeit und Unzulänglichkeit der verwendeten Apparatur nicht so schwer ins Gewicht fällt. Eine mathematisch präzise quantitative Analyse der Veränderungen ist allerdings nicht möglich.

Eine der Hauptschwierigkeiten bei der Registrierung von Reizantworten in der Narkose war die Wahl des richtigen Zeitpunktes für den Beginn der 4. Blitzserie. Da die Zeitspanne zwischen Injektionsbeginn und dem Auftreten einer hohen und langsamen Tätigkeit im EEG als Zeichen der tiefen Narkose große interindividuelle Unterschiede aufwies, konnte für den Beginn der Blitzserien kein einheitlicher Zeitpunkt gewählt werden. Andererseits war die Dauer der Narkosetätigkeit im EEG großen Schwankungen unterworfen, so daß bei den verschiedenen Versuchen nicht jeder Blitzserie jeweils ein bestimmtes Kurvenbild im EEG entspricht. Es ist also zwar möglich, im einzelnen Falle eine Beziehung zwischen dem aus dem EEG ersichtlichen Narkosestadium und der zur gleichen Zeit registrierten Reizantwort herzustellen, ein Vergleich der von verschiedenen Versuchspersonen erhaltenen Ergebnisse ist jedoch nur mit Einschränkungen erlaubt.

Die Einteilung der Reizantwort in eine Primär- und eine Sekundärantwort trafen CERNACEK und CIGANEK (11) aufgrund des verschiedenen Verhaltens dieser beiden Komponenten gegenüber Frequenzerhöhung der Stimuli, Schlaf und Barbituratnarkose. Sie fanden die Primärantwort mit einer durchschnittlichen Latenz von 28,6 msec. diesen Einflüssen gegenüber resistent, nur durch Lichtreize hervorzurufen, und sahen sie daher an als ein Potential, das durch Impulse hervorgerufen wird, die auf dem Wege der spezifischen visuellen Sinnesbahnen zum primären visuellen Zentrum (Area 17) gelangen. VAUGHAN et al. (55) demonstrierten spezifische Veränderungen der Primärantwort bei Patienten mit homonymen Gesichtsfelddefekten und unterstützten so die Auffassung CIGANEKs hinsichtlich der Entstehung dieser Potentiale im optischen Cortex.

Die Sekundärantwort mit einer Latenz von 90 msec. erwies sich als unspezifisch gegenüber der Reizart und zeigte eine Amplitudenabnahme bei Steigerung der Stimulusfrequenz. Der Einfluß von Largactil und Barbituratnarkosen führte zu einer Amplitudenzunahme. Aufgrund dieser Eigenschaften bezeichnete man die-

sen Teil der Reizantwort als "unspezifisch". MOROCUTTI et al. (48) fanden die Sekundärantwort vergrößert bei der Mehrzahl der von ihnen untersuchten Epileptiker und verkleinert bei Patienten mit Hirntumoren sowie bei Hirnschäden vasculärer Genese. Das Zustandekommen dieser unspezifischen Reizantwort findet eine Erklärung in den Beziehungen der spezifischen Projektionsbahnen im Gehirn mit den unspezifischen Systemen der formatio reticularis, des Thalamus und des Hypothalamus. Die innige Verflechtung neuraler Funktionsgruppen in diesem Gebiet mit ihrer Unzahl von Synapsen macht die längere Latenz der Sekundärantwort verständlich und läßt für diesen Teil der Reizantwort ein gegenüber pharmakologischen Einflüssen weniger resistentes Verhalten erwarten. FAHLBUSCH konnte aufgrund der Ergebnisse seiner Versuche mit dem Psychopharmakon INSIDON keinen eindeutigen Hinweis auf die Richtigkeit dieser Annahme finden. Die durch das verhältnismäßig schwach wirkende Medikament ausgelösten Amplitudenveränderungen der Reizantwort bewegten sich jedoch in Größenordnungen, die bei der oben erwähnten Fehlerbreite des Registrierverfahrens keine absolut sichere Unterscheidung von Spontanveränderungen der Kurvenelemente zuließen. Die Narkose als akute Störung der Hirnfunktionen mußte jedoch aller Voraussicht nach eindeutige Veränderungen der Reizantwort zur Folge haben.

Narkosewirkung

Unsere Kenntnisse der Hirnphysiologie reichen nicht aus, den Angriffspunkt von Anaesthetica und die Art ihrer Wirkung im Gehirn exakt zu lokalisieren. Einen wichtigen Beitrag zur Klärung dieser Probleme lieferten MORUZZI und MAGOUN mit ihren Arbeiten über die Funktionen des subcorticalen reticulären Aktivationssystems (RAS). KING (39) beschrieb den blockierenden Einfluß von Barbituraten auf die Stimulation des Cortex durch die formatio reticularis. COLLINS (17) sieht in den Initialstadien der Narkose den Ausdruck eines reversiblen Blocks des subcorticalen Wecksystems durch das Narcoticum. Zu diesem Zeitpunkt ist es nach seiner Auffassung jedoch noch möglich, daß spezielle somatosensorische Reize eine primäre Antwort des Cortex hervorzurufen vermögen, da sie über die spezifischen Projektionssysteme vermittelt werden. Erst große Dosen von Narcotica führen danach zu einer Reduktion dieser Primärantwort.

HOFFMEISTER (in 35) fand bei einer vergleichenden elektroencephalographischen Untersuchung des Einflusses von PROPANIDID und HEXOBARBITAL im

Tierversuch, daß der Narkosemechanismus unter diesen beiden pharmakologisch so verschiedenen Substanzen sich zu entsprechen scheint.

Welche Schlüsse kann man nun aus den Veränderungen der Reizantwort ziehen, die wir bei unseren Versuchen mit zwei verschiedenen Narcotica nachweisen konnten?

PROPANIDID-Wirkung

Bei den Versuchspersonen, die vor der Narkose eine gut ausgeprägte konstante Reizantwort zeigten, kam es nach dem raschen Anfluten des Mittels zu einer progressiven Abnahme der Gesamtamplitude, jedoch nicht zu einem völligen Erlöschen der Reizantwort. Eindeutig demonstrieren diese Versuche das unterschiedliche Verhalten des Gipfels III als Hauptwelle der Primärantwort und der zur Sekundärantwort gehörenden Gipfel V und VII. Die Veränderung der Reizantwort verläuft dabei nicht parallel der Zunahme der Narkosetiefe, die sich anhand des gleichzeitig registrierten EEG feststellen läßt (40, 41). Zum Zeitpunkt der aus dem EEG ersichtlichen größten Narkosetiefen zeigt der erste Teil der Reizantwort kaum eine Veränderung gegenüber dem Ausgangsverhalten, während die Kurvenelemente längerer Latenz eine deutliche Depression teilweise bis zum Verschwinden einzelner Gipfel erkennen lassen.

Offenbar ist die Funktion des spezifischen afferenten Systems der Sehbahn erst mit einer erheblichen Verzögerung von der Wirkung des Narcoticums betroffen. Diese Ergebnisse stützen die Auffassung, daß es sich bei den durch Lichtblitze hervorgerufenen Reizantworten der Sehrinde um Potentiale handelt, die sich aus Komponenten verschiedener Genese zusammensetzen (11, 48).

METHOHEXITAL-Narkose

Das Verhalten der Reizantwort unter der Narkose mit METHOHEXITAL entspricht weitgehend den Verhältnissen, die wir bei der Verwendung von PROPANIDID fanden. Auch hier tritt mit einer Ausnahme das Amplitudenminimum der Reizantwort erst auf, wenn man dem EEG zufolge schon von einer abnehmenden Narkosetiefe sprechen würde. Ebenso wie bei den vorangegangenen Versuchen

läßt sich auch hier das unterschiedliche Verhalten von Primär- und Sekundärantwort beobachten. So entspricht wie bei den Versuchen mit PROPANIDID einem Narkosestadium nicht jeweils ein bestimmtes Bild der zu dieser Zeit ausgelösten Reizantwort. Die Untersuchung der Reizantworten vermittelt demnach Informationen über Änderungen der Hirnfunktion, die sich aus dem EEG allein nicht ablesen lassen. Man muß vermuten, daß die Blockierung reticulo- und thalamocorticaler Bahnen durch das Narkosemittel nicht simultan erfolgt, sondern daß die verschiedenen Synapsensysteme in diesem Bereich auch eine unterschiedliche Empfindlichkeit dem Narcoticum gegenüber besitzen. Diese Annahme wird gestützt durch die Befunde von KING (39) sowie die von FELDMANN (29) durchgeführten Untersuchungen der Reizantworten bei Affen mit cortical und subcortical implantierten Elektroden unter Verwendung von Pentobarbital.

Das signifikant unterschiedliche Verhalten der verschiedenen Komponenten der Reizantwort unter Narkoseeinwirkung bei den von uns untersuchten Personen spricht für die Richtigkeit der von CIGANEK (11-13) getroffenen Einteilung der Reizantwort des optischen Cortex in eine spezifische primäre und eine unspezifische sekundäre Antwort. Eine genauere Erforschung dieses Problems würde jedoch eine größere Anzahl von Versuchspersonen erfordern, von denen man unter physiologischen Bedingungen eine konstante Reizantwort erhält, die alle wesentlichen Komponenten in ausreichender Deutlichkeit bietet. Eine Auswahl nach diesem Prinzip läßt die für unsere Untersuchungen verwendete Apparatur jedoch aus oben näher erläuterten Gründen nicht zu.

Wir konnten zeigen, daß die Reizantwort des optischen Cortex im Verlauf einer Narkose signifikante Veränderungen aufweist, deren Aussagewert jedoch aufgrund technischer Unzulänglichkeiten der Registriermethode beschränkt ist. Die zahlreichen bisher von vielen Forschern erzielten Ergebnisse bei der Untersuchung von Reizantworten zeigen, daß es bei Anwendung geeigneter Methoden möglich ist, auf diesem Wege unsere Kenntnisse von neurophysiologischen und neuropathologischen Funktionsmechanismen des Zentralnervensystems zu erweitern. In dieser Hinsicht erscheinen die Versuche unter Anwendung von Narcotica besonders erfolgversprechend.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

1. Bei 10 Versuchspersonen wurden die Reizantworten des optischen Cortex auf Lichtblitze mit einer Frequenz von 3,5/sec. registriert. Die Analyse erfolgte mit einem Gerät zur elektronischen Analyse von periodischen bioelektrischen Potentialen mit Hilfe einer statistischen Mittelwertsmethode (KEIDEL). Untersucht wurden die Reizantworten vor, während und im Endstadium einer Narkose mit zwei verschiedenen Kurznarcotica. Die Bezeichnung der einzelnen Komponenten der Reizantwort mit den römischen Ziffern I bis VII erfolgte nach den Vorschlägen von CIGANEK.

2. 3 Versuchspersonen erhielten nach Registrieren der Reizantwort unter Standardbedingungen 500 mg PROPANIDID (EPONTOL^{R}) innerhalb von 30 Sekunden i.v. injiziert.

3. 7 Versuchspersonen bekamen unter denselben Bedingungen 150 mg METHOHEXITAL (BREVIMYTAL-Na).

4. Ein unterschiedlicher Narkosemechanismus bei diesen beiden Mitteln ließ sich nicht nachweisen.

5. In der Narkose kam es in 9 Fällen zu einer progressiven Abnahme der Gesamtamplitude der Reizantwort, die jedoch nicht synchron verläuft mit der aus dem EEG ersichtlichen Zunahme der Narkosetiefe. Eine Zuordnung einzelner Narkosestadien zu bestimmten Änderungen der Reizantwort ist nicht möglich.

6. Die Veränderung der Gipfelzeiten während der Narkose ist nicht signifikant und zeigt kein einheitliches Verhalten.

7. Die unterschiedliche Resistenz der verschiedenen Komponenten der Reizantwort gegenüber dem Einfluß der Narkosemittel erlaubt die Unterscheidung einer spezifischen Primärantwort von einer unspezifischen Sekundärantwort im Sinne CIGANEKs.

8. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen lassen vermuten, daß die Narkosemittel verschiedene Synapsensysteme im Gehirn unterschiedlich beeinflussen.

VIII. ABBILDUNGEN

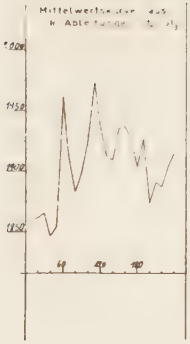


ABBILDUNG 1

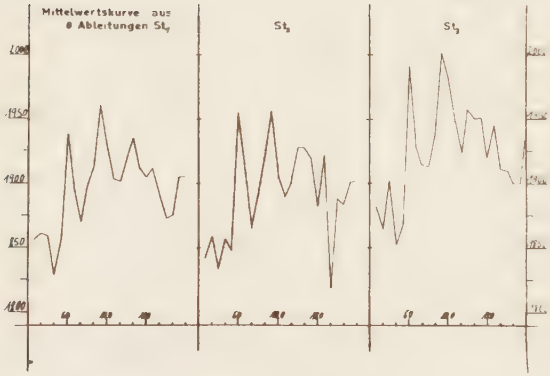


ABBILDUNG 2

(Zahlenangaben auf der Abszisse in msec.).

Anhand der Abbildung 1 sind im Text die einzelnen Kurvenelemente folgendermaßen bezeichnet:

Welle I : Gipfel bei 30 msec.
Welle II : Gipfel bei 40 msec.
Welle III: Gipfel bei 60 msec.
Welle IV: Gipfel bei 80 msec.
Welle V : Gipfel bei 110 msec.
Welle VI : Gipfel bei 140 msec.
Welle VII: Gipfel bei 160 msec.

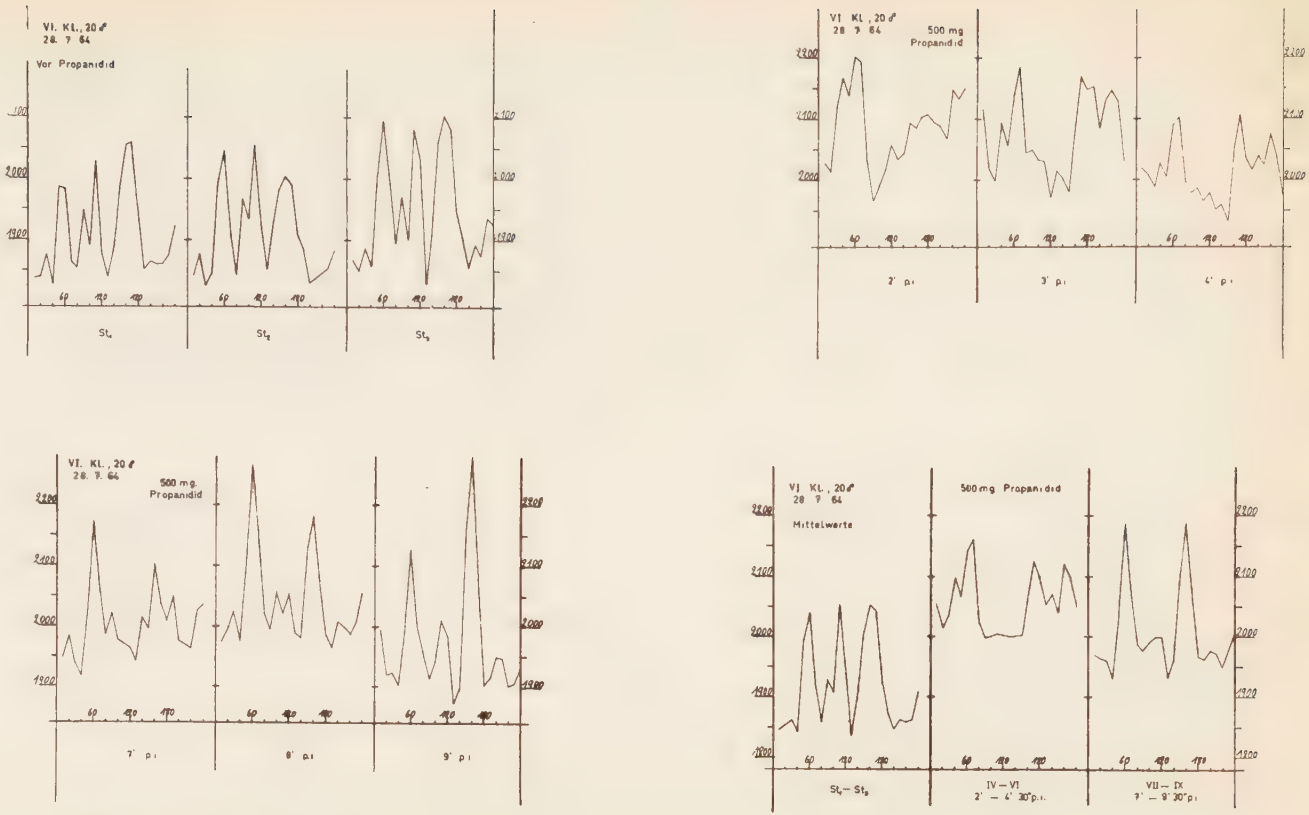
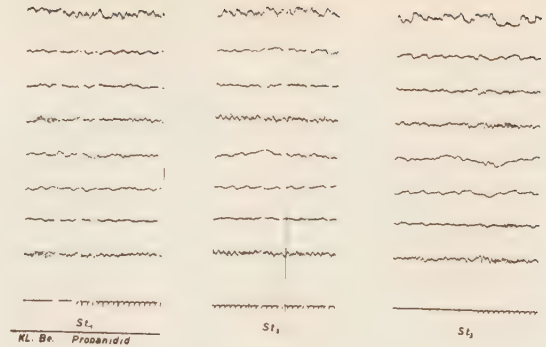
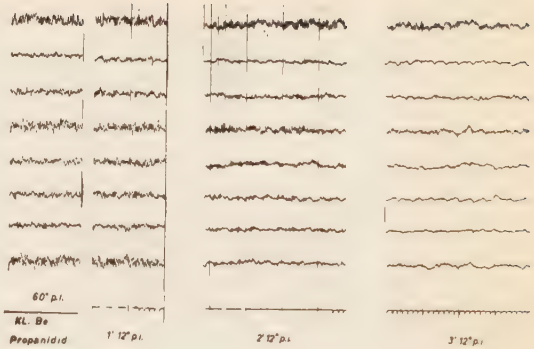
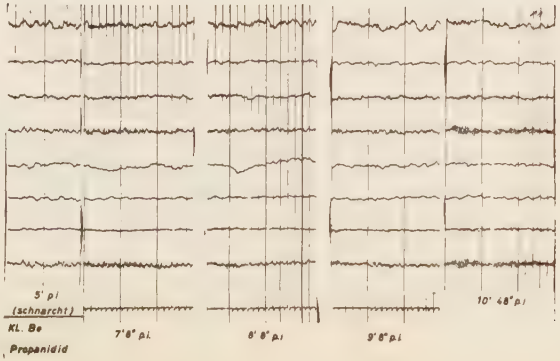


ABBILDUNG 3 (Vp. Nr. 1 VI. Kl.; Narkosemittel: PROPANIDID)


St.
KL. Be. Propanidid
St₂
St₃


60" p.i.
KL. Be
Propanidid
1' 12" p.i.
2' 12" p.i.
3' 12" p.i.


5' p.i
(schnarcht)
KL. Be
Propanidid
7' 8" p.i.
8' 8" p.i.
9' 8" p.i.
10' 48" p.i

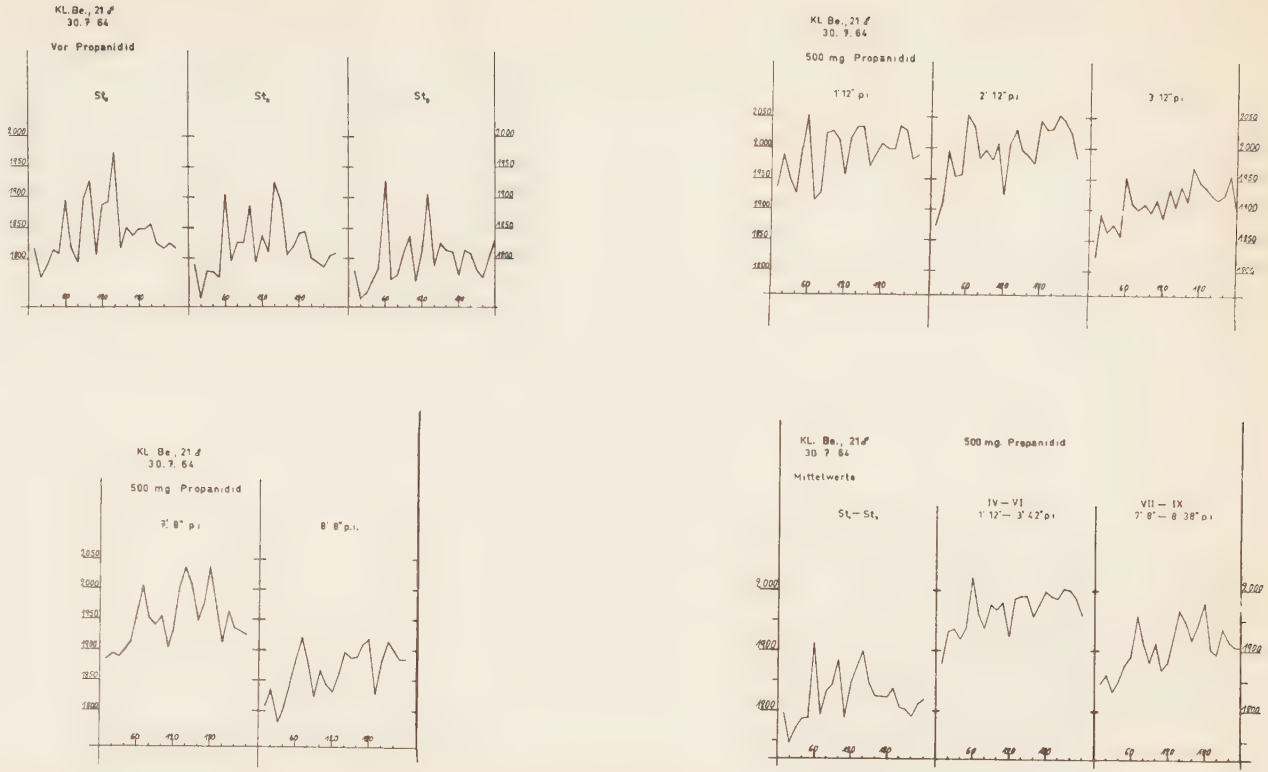
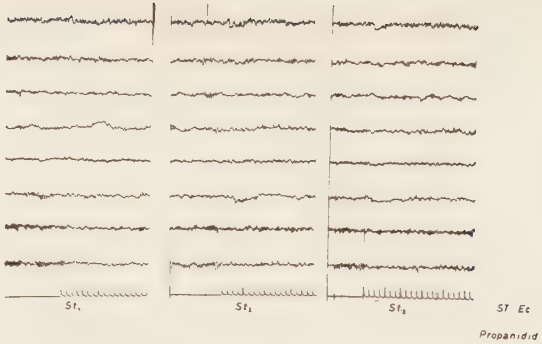
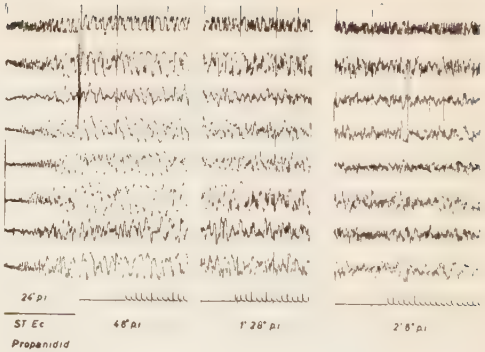
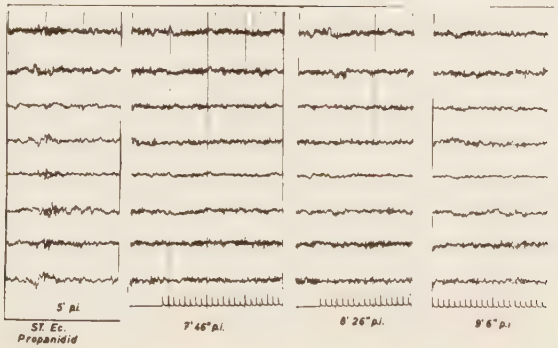


ABBILDUNG 4 (Vp. Nr. 2 KL. Be.; Narkosemittel: PROPANIDID)


St.
St₁
St₂
ST Ec
Propanidid


24" p.i
ST Ec
Propanidid
46" p.i
1' 26" p.i
2' 6" p.i


5' p.i.
ST. Ec.
Propanidid
7' 46" p.i.
8' 26" p.i.
9' 6" p.i

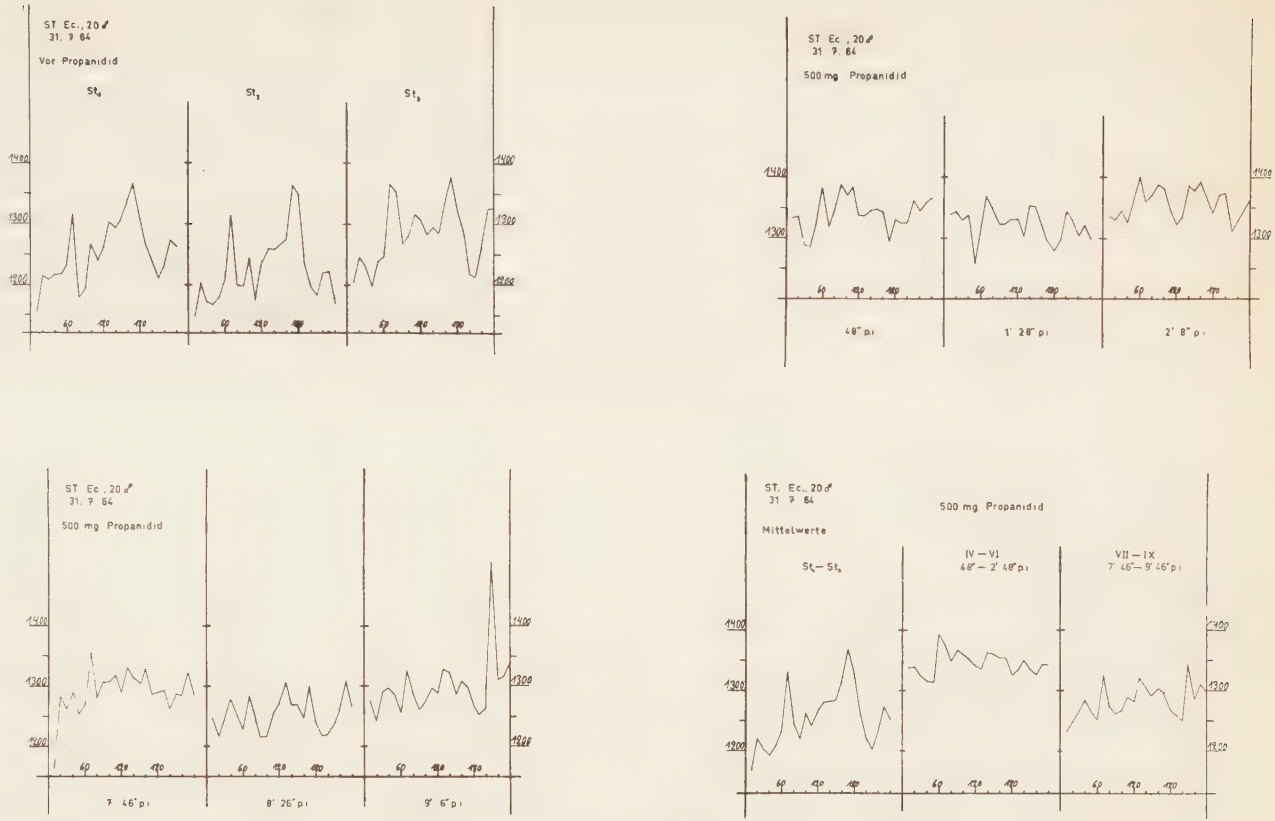
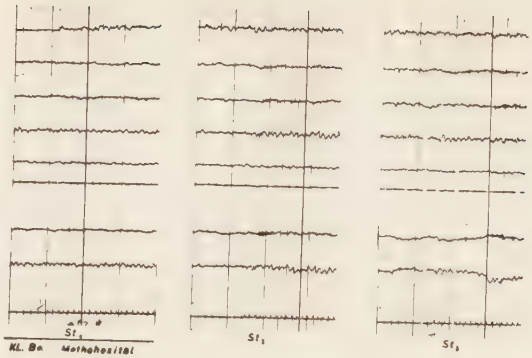
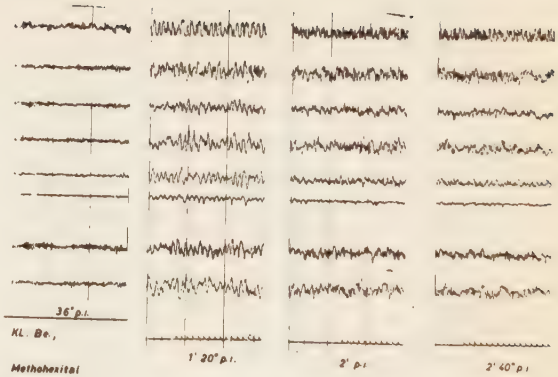
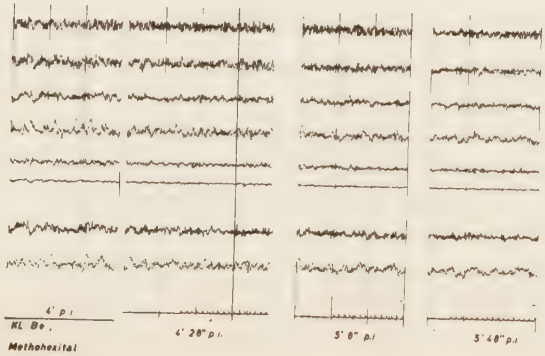


ABBILDUNG 5 (Vp. Nr. 3 ST. Ec.; Narkosemittel: PROPANIDID)


St1
KL. Be.
Methohexital
St2
St3


36" p.i.
KL. Be.,
Methohexital
1' 20" p.i.
2' p.i.
2' 40" p.i.


4' p.i.
KL. Be.,
Methohexital
4' 28" p.i.
5' 8" p.i.
5' 48" p.i.

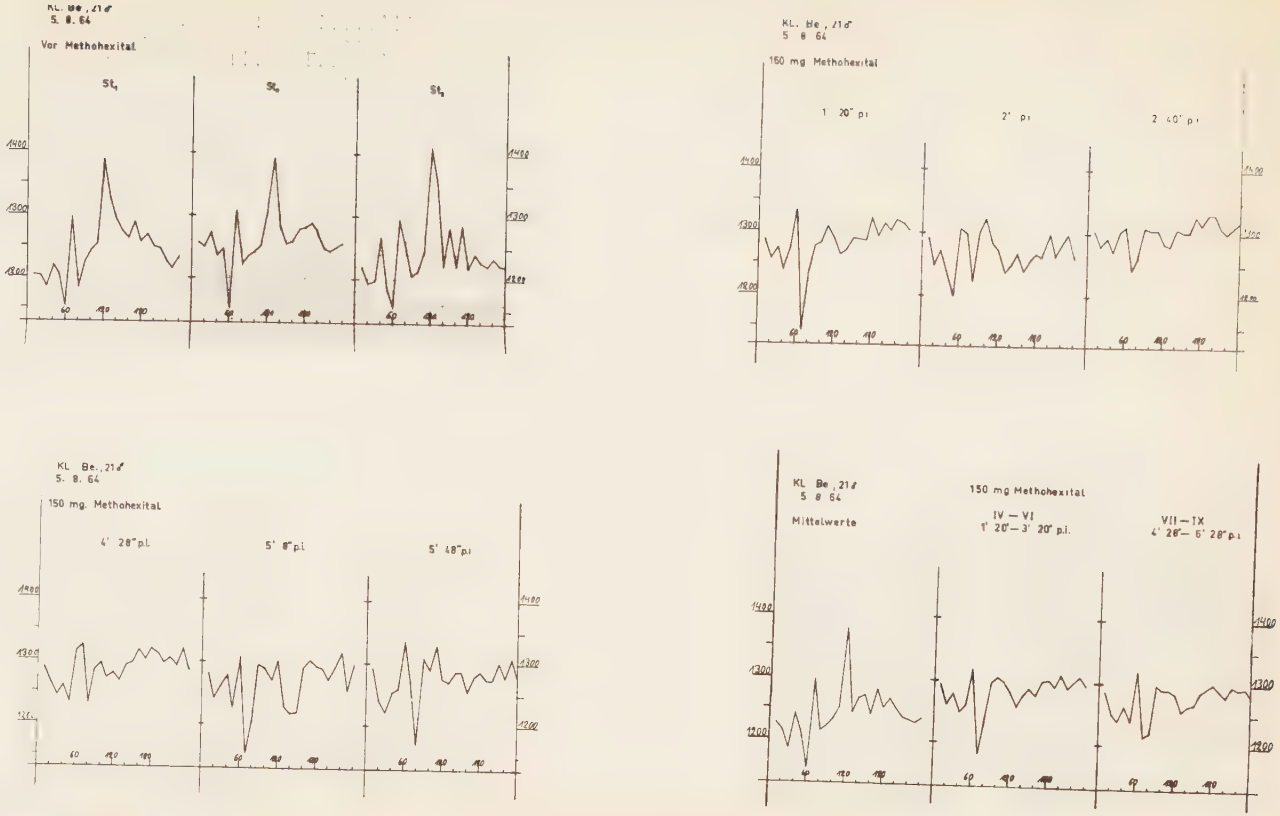
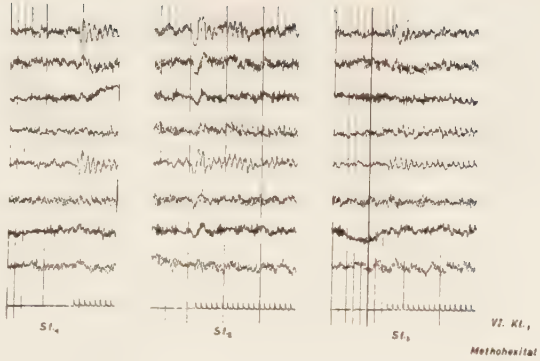
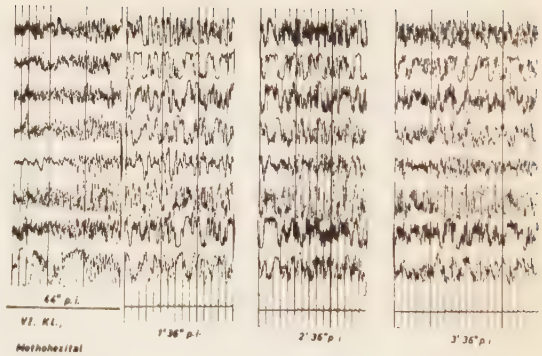
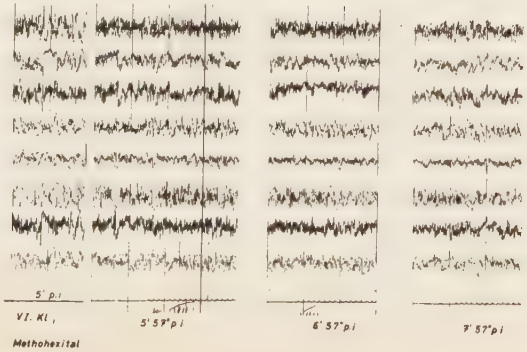


ABBILDUNG 6 (Vp. Nr. 4 KL. Be.; Narkosemittel: METHOHEXITAL)


St₁
St₂
St₃
VI. Kl.₁
Methohexital


44" p.i.
VI. Kl.₁
Methohexital
1'36" p.i.
2'36" p.i.
3'36" p.i.


5' p.i.
VI. Kl.₁
Methohexital
5'57" p.i.
6'57" p.i.
7'57" p.i.

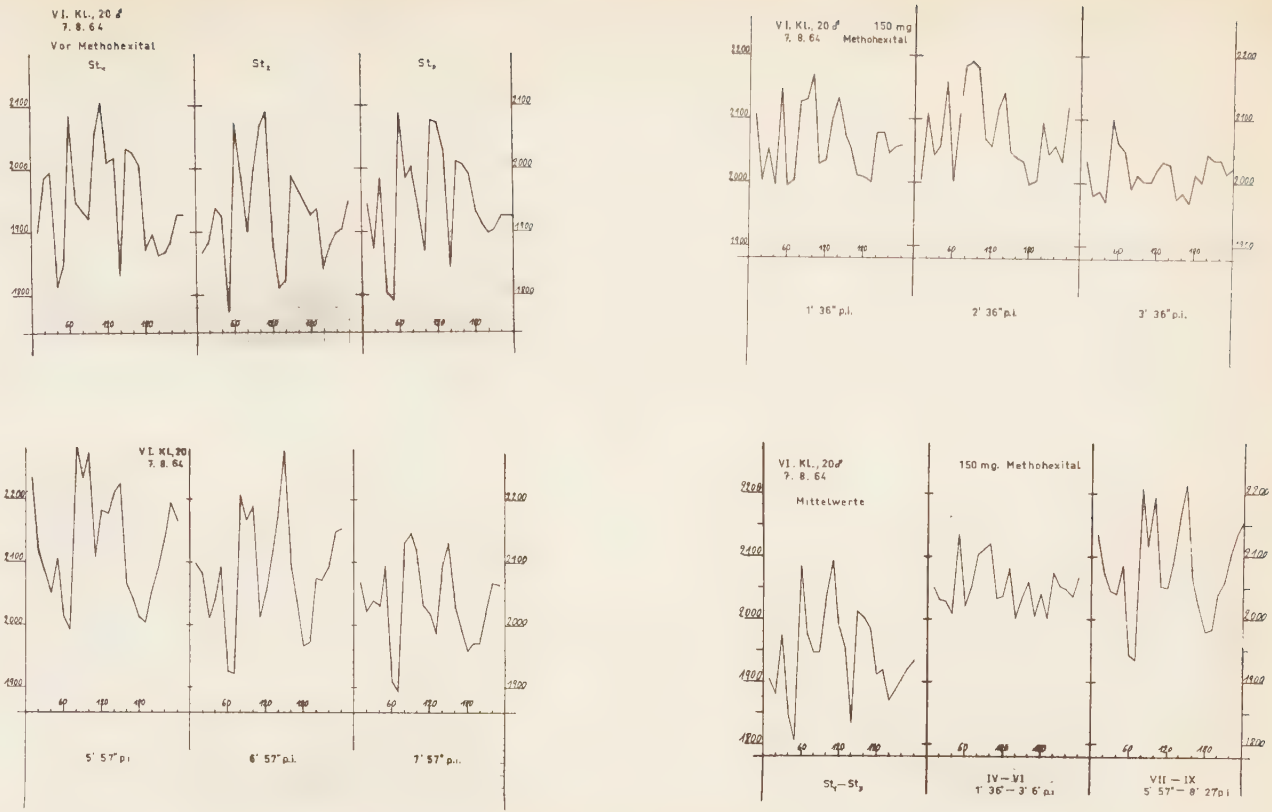
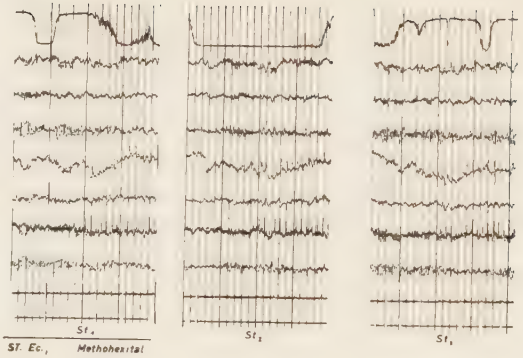
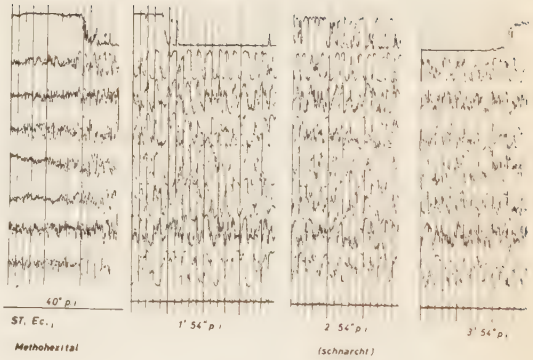
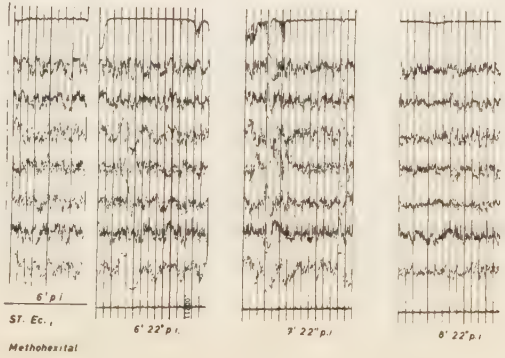


ABBILDUNG 7 (Vp. Nr. 5 VI. Kl.; Narkosemittel: METHOHEXITAL)


St₄
ST. Ec.₁
Methohexital
St₂
St₃


40" p.i.
ST. Ec.₁
Methohexital
1' 54" p.i.
2' 54" p.i.
(schnarcht)
3' 54" p.i.


6' p.i.
ST. Ec.₁
Methohexital
6' 22" p.i.
7' 22" p.i.
8' 22" p.i.

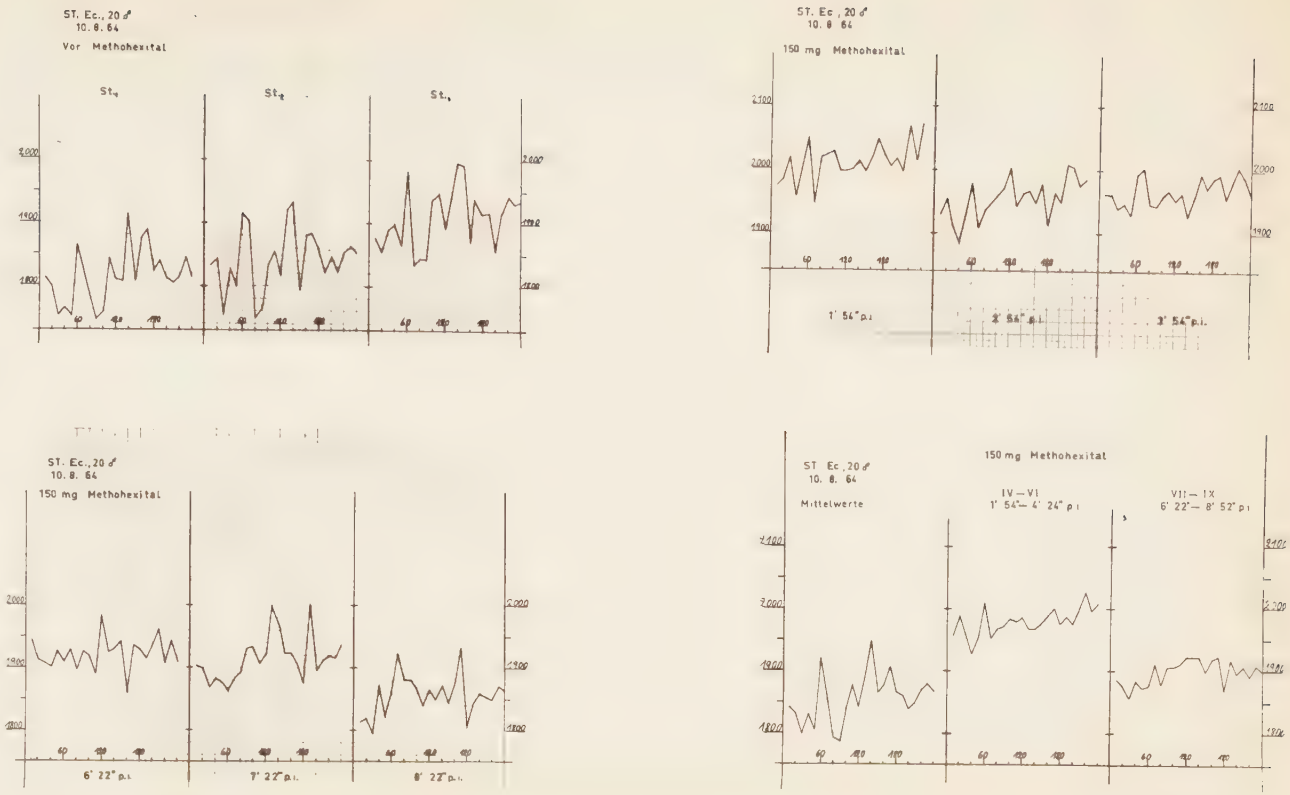


ABBILDUNG 8 (Vp. Nr. 6 ST. Ec.; Narkosemittel: METHOHEXITAL)

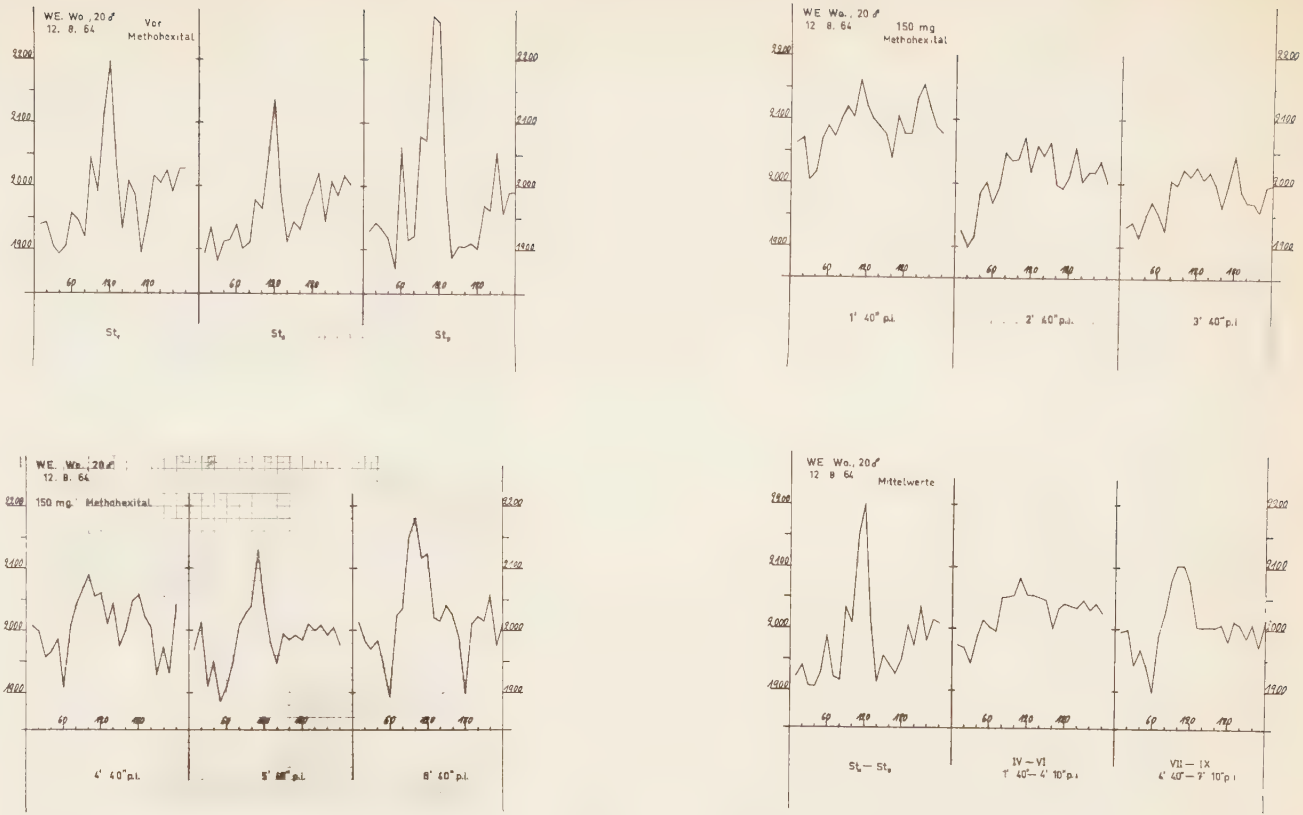
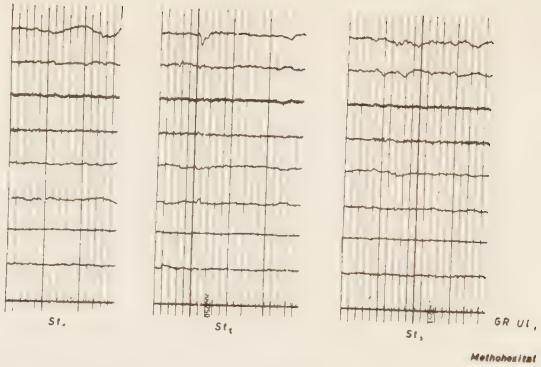
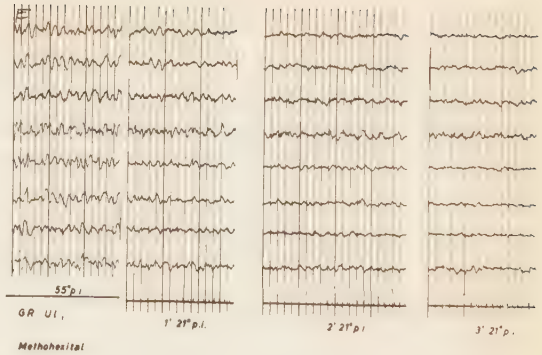
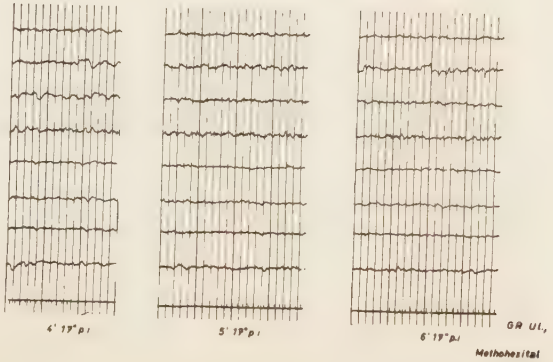


ABBILDUNG 9 (Vp. Nr. 7 WE. Wo.; Narkosemittel: METHOHEXITAL)


St.
St₂
St₃
GR Ul.
Methohexital


55"p.i.
GR Ul.
1' 21"p.i.
2' 21"p.i.
3' 21"p.i.
Methohexital


4' 19"p.i.
5' 19"p.i.
6' 19"p.i.
GR Ul.
Methohexital

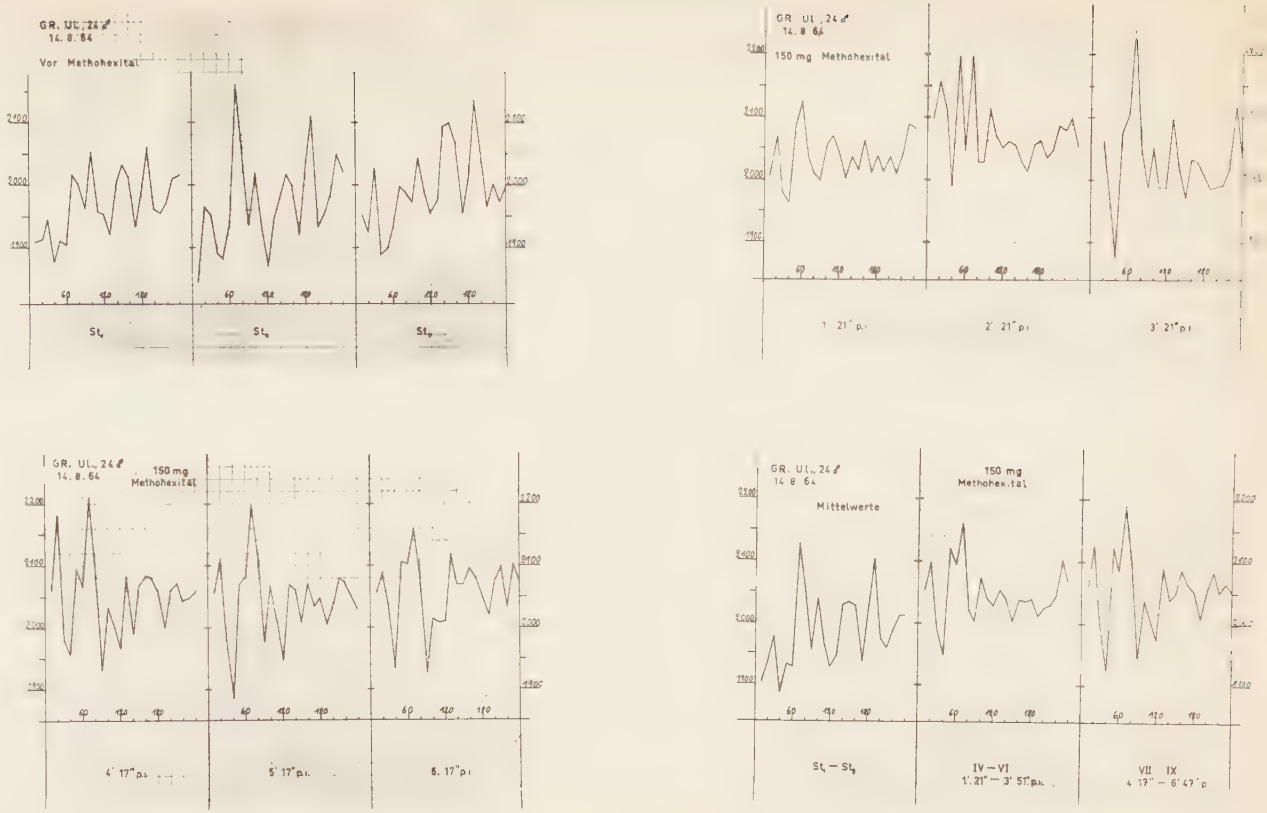
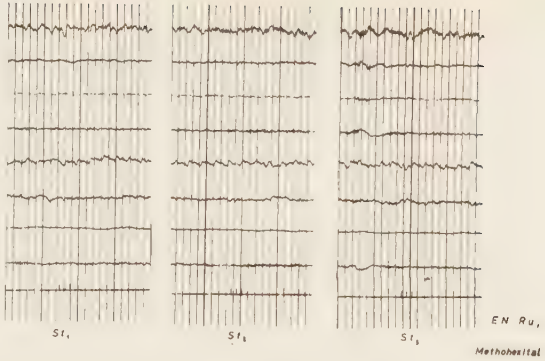
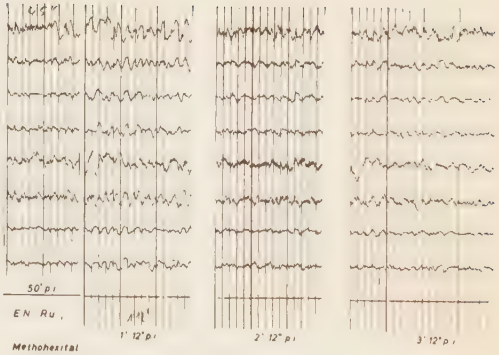
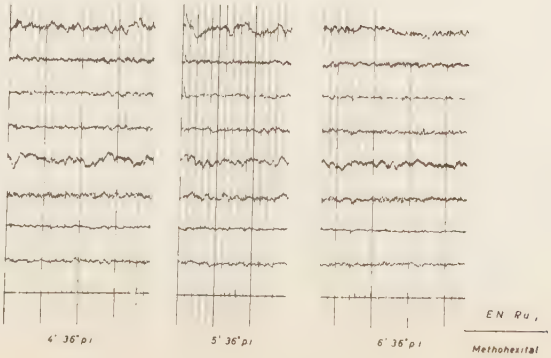


ABBILDUNG 10 (Vp. Nr. 8 GR. Ul.; Narkosemittel: METHOHEXITAL)


St1
St3
St5
EN Ru,
Methohexital


50'pl
EN Ru,
Methohexital
1' 12'pl
2' 12'pl
3' 12'pl


4' 36'pl
5' 36'pl
6' 36'pl
EN Ru,
Methohexital

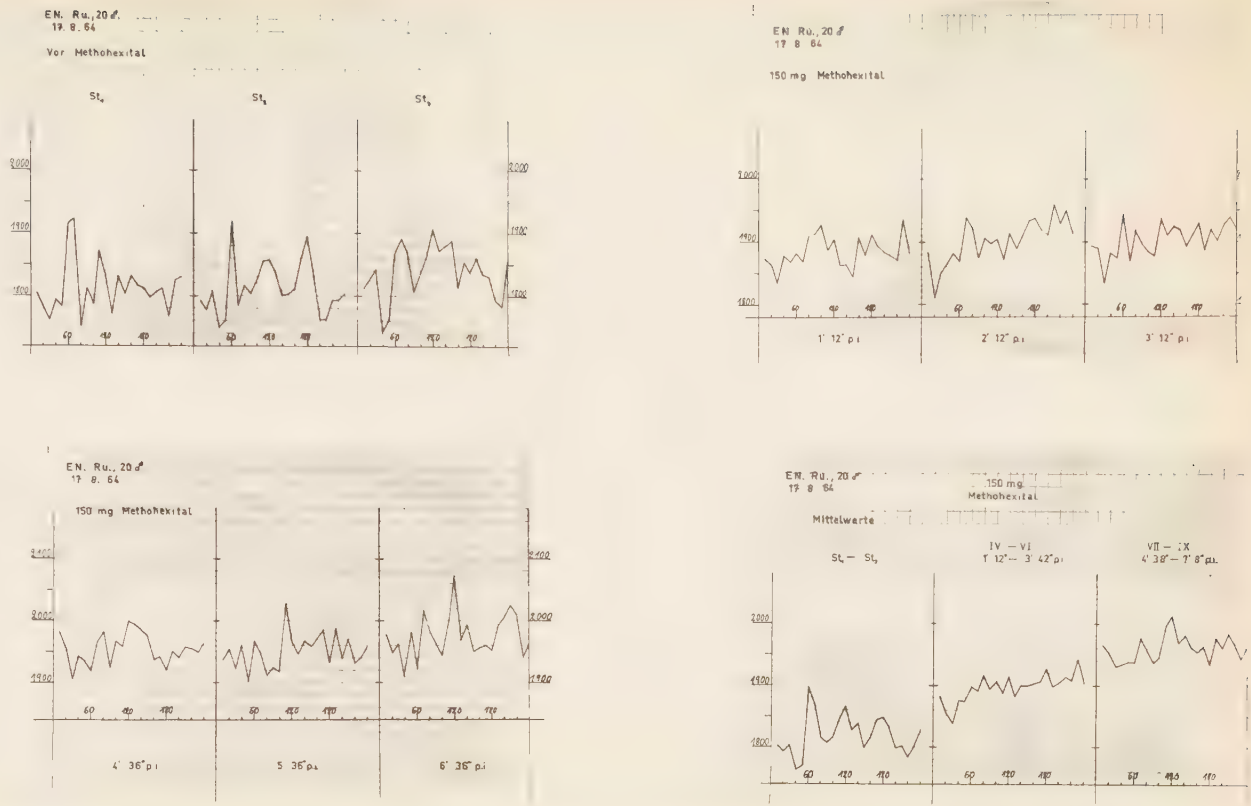
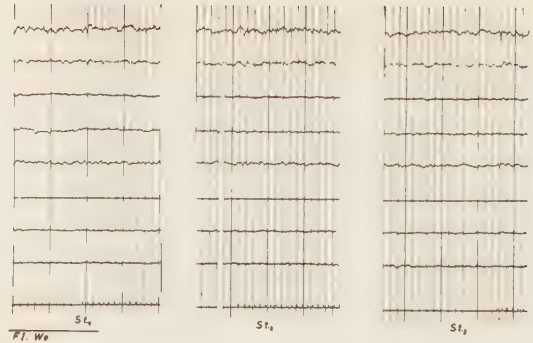
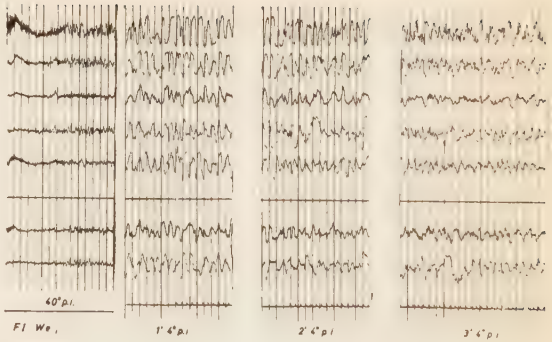


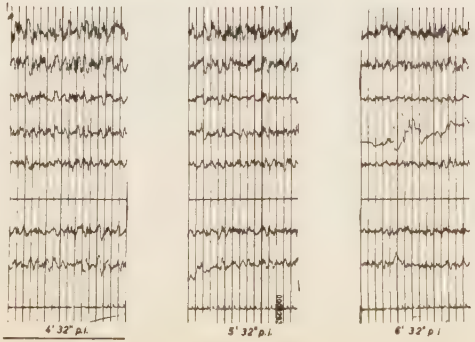
ABBILDUNG 11 (Vp. Nr. 9 EN. Ru.: Narkosemittel: METHOHEXITAL)



Fl. We
Methohexital



Fl We,
Methohexital



Fl. We., Methohexital

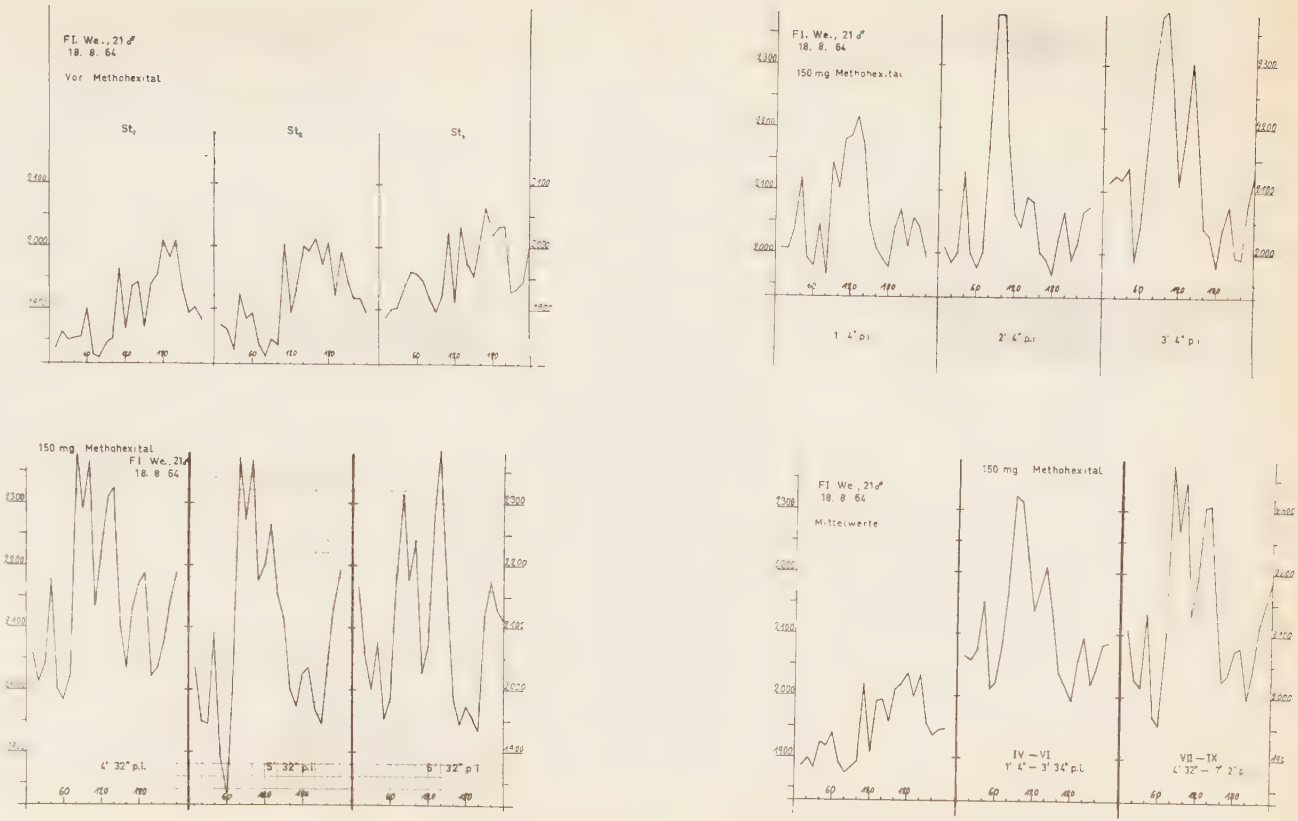


ABBILDUNG 12 (Vp. Nr. 10 Fl. We.; Narkosemittel: METHOHEXITAL)

Mein besonderer Dank an dieser Stelle gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. Johann KUGLER, der mir das Thema überließ und die Arbeit förderte sowie der Sekretärin des EEG-Instituts Frl. Inge Frank für die freundliche Hilfe bei der Durchführung der Versuche.

IX. LITERATUR

1 ALLISON, T., GOFF, W.R., and M.B. STERMAN:
Cerebral Somatosensory Responses Evoked during Sleep in the Cat.
EEG Clin. Neurophysiol. 21 (1966), 461-68.

2 BARK, J., H. BERGMANN:
Lehrbuch der Anaesthesiologie,
Springer Verlag 1955

3 BERGER, H.: Das Elektrenkephalogramm des Menschen (1. Mitteilung).
Arch. Psychiat. 87 (1929), 527-570

4 BICKFORD, R.G., GALBRAITH, R.F. and J.L. JACOBSEN:
The Nature of Averaged Evoked Potentials Recorded from the Human Scalp.
EEG Clin. Neurophysiol. 15 (1963), 720-725

5 BRAZIER, M.A.B. and J.U. CASBY:
Crosscorrelation and Autocrosscorrelation Studies of Encephalographic Potentials.
EEG Clin. Neurophysiol. 4 (1952), 201-211

6 BRAZIER, M.A.B.:
A Review of Physiological Mechanisms of the Visual System in Relation to Activating Techniques in Electroencephalography.
EEG Clin. Neurophysiol. Suppl. 4 (1953), 93-107

7 BRAZIER, M.A.B. and J.S. BARLOW:
Some Applications of Correlation Analysis to Clinical Problems in Electroencephalography.
EEG Clin. Neurophysiol. 8 (1956), 325-331

8 BURCH, N.R.: Automatic Analysis of the Electroencephalogram. A Review and Classification of Systems.
EEG Clin. Neurophysiol. 11 (1959), 827-834

9 CALVET, J., CATHALA, H.P. et CONTAMIN, F., HIRSCH, J. et SCHERRER: Potentiels evoqués corticaux chez l'homme. Etude analytique.
Rev. neurol. 95 (1956) 445-454

10 CARELS, M. G.: Facilitation et inhibition des réponses corticales visuelles chez l'homme.
EEG Clin. Neurophysiol. 14 (1962), 714-723

11 CERNACEK, J. and L. CIGANEK:
The Cortical Electroencephalographic Response to Light Stimulation in Epilepsy.
Epilepsia 3, (1962), 303-314

12 CIGANEK, L.: Potentiels corticaux chez l'homme, évoqués par les stimuli photiques.
Rev. neurol. 99 (1958), 194

13 CIGANEK, L.: The EEG Response (Evoked Potentials) to Light Stimulus in Man.
EEG Clin. Neurophysiol. 13 (1961), 165-172

14 CIGANEK, L.: A Comparative Study of Visual and Auditory EEG-Responses in Man.
EEG Clin. Neurophysiol. 18 (1965), 625-629

15 COBB, W. A. and G. D. DAWSON:
The Latency and Form in Man of the Occipital Potentials Evoked by Bright Flashes.
J. Physiol. 152 (1960), 108-121

16 COHN, R.: Average Evoked Cortical Responses from Visual Stimulation.
EEG Clin. Neurophysiol. 15 (1963), 156

17 COLLINS, V. J.: Principles of Anesthesiology.
Verlag Lea und Febinger, Philadelphia, 1966

18 CONTAMIN, F. et H. P. CATHALA:
Responses electrocorticales de l'homme normal évaillé à des eclairs lumineux. Resultats obtenus à partir d'enregistrements sur le cuir chevelu à l'aide d'un dispositif d'integration.
EEG Clin. Neurophysiol. 13 (1961), 674-694

19 CREUTZFELDT, O., KUGLER, J., MOROCUTTI, C. and J. A. SOMMERSMITH:
Corticale optische Reizantwort bei Gesunden und Kranken.
Vortrag gemeinsame Tagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen EEG Gesellschaften und der Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie,
Zürich 28. - 30. 3. 1963

20 DAWSON, G. D.: Central Responses to Electrical Stimulation of Peripheral Nerve in Man.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 10 (1947), 137-140

21 DAWSON, G. D.:
A Summation Technique for the Detection of Small Evoked Potentials.
EEG Clin. Neurophysiol. 6 (1954), 65-84

22 DROHOCKI, Z.: An Electronic Integrator for the Automatic Measurement of Average Tension in the EEG.
EEG Clin. Neurophysiol. 8 (1956), 706

23 EBE, M., MIKAMI, T., AKI, M. and M. MYAZAKI:
Electrical Responses Evoked by Photic Stimulation in Human Cerebral Cortex.
Tohoku J. Exper. Med. 77 (1962), 352-372

24 EBE, M. and T. MIKAMI:
The Effects of the Intensity of Photic Stimulation on Cortical Evoked Potentials in Arousal and during Sleep.
Tohoku J. Exper. Med. 78 (1962), 12-24

25 EVARTS, E. V.: Photically Evoked Responses in the Visual Cortex during Sleep and Waking.
J. Neurophysiol. 26 (1963), 229-248

26 FAHLBUSCH, R.: Die Reizantwort des Occipitalhirns nach INSIDON.
Inaugural-Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München (1966)

27 FAVALE, E., LOEB, C. and M. MANFREDI:
Responses Evoked by Stimulation of the Visual Pathways during Natural Sleep and during Arousal.
EEG Clin. Neurophysiol. 17 (1964), 584

28 FELDMANN, S. and R. W. PORTER:
Long Latency Responses Evoked in the Anterior Brainstem under Pentobarbital Anaesthesia.
EEG Clin. Neurophysiol. 12 (1960), 111-118

29 FELDMANN, S. and J. H. WAGMAN:
The Effect of Pentobarbital on Evoked Potentials in Brain of Macaca Mulatta.
EEG Clin. Neurophysiol. 15 (1963), 747-760

30 FRENCH, J. D., VERZEANO, M. and H. W. MAGOUN:
A Neural Basis of the Anesthetic State.
Arch. Neurol. and Psych. 69 (1953), 519

31 GASTAUT, H., TREVISAN, C. and R. NAQUET:
Diagnostic Value of Electroencephalographic Abnormalities provoced by Intermittend Photic Stimulation.
EEG Clin. Neurophysiol. 10 (1958), 194

32 HAAS, E., KREUSCHER, H. und M. STRICKSTRACK:
Vergleichende elektronystagmographische und psychophysische Untersuchungen nach intravenösen Kurznarkosen mit Thiopental, Methohexital und einem Phenoxyessigsäurederivat.
1. Teil: Anaesthesist 12 (1963), 346-349.
2. Teil: Anaesthesist 13 (1964), 204

33 HELMCHEN, H. und H. KÜNKEL:
Befunde zur rhythmischen Nachschwankung bei optisch ausgelösten Reizantworten (evoked responses) im EEG des Menschen.
Arch. Psychiat. Nervenkrankh. (1964), 397-408.

34 HIRSCH, J. H., PERTUISSET, D., CALVET, J., BUISSON-FERREY, J., FISCHGOLD, H. et SCHERRER:
Etude des responses électrocorticales obtenus chez l'homme par les stimulations somaesthesiques et visuelles.
EEG Clin. Neurophysiol. 13 (1961), 411-424

35 HORATZ, K., FREY, R. und M. ZINDLER:
Die intravenöse Kurznarkose mit dem neuen Phenoxyessigsäurederivat Propanidid (Epontol^{R}),
Springer Verlag (1965)

36 JUNG, R. und H. KORNHUBER:
Neurophysiologie und Psychophysik des visuellen Systems.
Symposion Freiburg/Br., 28. 8. - 3. 9. 1960.
Springer-Verlag (1961), 223-443

37 KAMP, A., STORM van LEEUWEN, W. and A. M. TIELEN:
A Method for Auto- and Crossrelation Analysis of the EEG.
EEG Clin. Neurophysiol. 19 (1965), 91-95

38 KEIDEL, W. D.: Elektronisches Rechenwerk zur Mittelwertsbildung statistisch streuender periodischer bioelektrischer Potenitale. Zschr. Biol. 111/1 (1959), 54-66

39 KING, E. E.: Differential Action of Anesthetics and Interneural Depressants upon EEG Arousal and Recruiting Responses. J. Pharmacol. and Exper. Therap. (1957), 116 + 404

40 KIERSEY, D. K., FANCONER, A. jr. and R. G. BICKFORD: Automatic Electro-Encephalographic Control of Thiopental Anesthesia. Anesthesiology 15 (1954), 356

41 KUGLER, J.: Elektroencephalographie in Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1966

42 KUGLER, J. und A. DOENICKE: Barbiturat und Neuroleptanalgesie und ihre Nachwirkungen. Zentralbl. für d. ges. Neurol. u. Psychiatr. 180 (1965), 5

43 KUGLER, J. und K. KOLLE: Über das funktionelle Verhalten des optischen Kortex des Menschen unter Sauerstoffmangel. Forschungsbericht für 1963 zur Vorlage bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft

44 LAUE, H. und MONNIER, M.: Latenz der retinalen, geniculothalamischen und occipitalen Aktionspotentiale bei Lichtreizungen. Pflüg. Arch. Physiol. 259 (1945), 231-240

45 LÖFFELMANN, A.: Die Reizantwort über der Sehrinde des Menschen. Inaugural-Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München (1964)

46 MACINTOSH, R. R. und F. B. BANNISTER: Grundlagen der Allgemeinnarkose. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 2. Aufl. 1964

47 MONNIER, M. et G. P. BERGER: Les paramètres de la riposte du Cortex occipital à la stimulation photique chez l'homme. Rev. neurol. 87 (1952), 189-190

48 MOROCUTTI, C., SOMMERSMITH, J. A. and O. CREUTZFELDT:
A Study of Visual Evoked Potential in Normal Subjects and in Patients with Cerebral Diseases.
EEG Clin. Neurophysiol. 17 (1964), 585

49 NAQUET, R. et al.:
Variations in the Responses Evoked by Ligth along the Specific Pathways.
Brain 83 (1960), 52-57

50 OKUMA, T. and M. FUJIMORI:
Electrographic and Evoked Potential Studies during Sleep in the Cat. (The Study on Sleep I).
Fol. Psych. et Neurol. Japonica. Vol. 17 No. 1, 1963

51 PEACOCK, S. M. and R. C. CONROY:
A Technique for Precision Multichannel Evoked Potential Averaging.
EEG Clin. Neurophysiol. 21 (1966), 506-511

52 SHAGASS, C., SCHWARTZ, M. and M. AMADEO:
Some Drug Effects on Evoked Cerebral Potentials in Man.
J. Neuropsychiat. 3/1 (1962), Suppl.

53 STORM VAN LEEUWEN, W.:
Complementarity of Different Analysis Methods.
EEG Clin. Neurophysiol. 16 (1964), 136-139

54 TÖNNIES, J. F.: EEG-Kurven-Analysator mit Erfassung der Zeitintervalle zwischen gleichen Potentialniveaus.
Pflügers Arch. Physiol. 268 (1958/59), 70

55 VAUGHAN, H. G., KATZMAN, R. and J. TAYLOR:
Alterations of Visual Evoked Response in the Presence of Homonymous Visual Defects.
EEG Clin. Neurophysiol. 15 (1963), 737-746

56 WALTER, W. G., DOVEY, V. J. and H. SHIPTON:
Analysis of the Electrical Responses of the Human Cortex to Photic Stimulation.
Nature, London, 158 (1946), 540-541

57 WERRE, P. F., SMITH, C. J. and E. C. BECK:
Potentials Evoked by Flashes in Normal Individuals.
EEG Clin. Neurophysiol. 14 (1962), 140

58 WERRE, P. F. and C. J. SMITH:
Variability of Responses Evoked by Flashes in Man.
EEG Clin. Neurophysiol. 17 (1964), 644-652

59 WILSON, W. P., JOHNSON, J. E. and F. W. FEIST:
Thyroid Hormone and Brain Function II. Changes in Photically Elicited EEG Responses Following the Administration of Trijodthyronine to Normal Subjects.
EEG Clin. Neurophysiol. 16 (1964), 329-331

60 WITT, H.: Occipitale Reizantworten nach Pupillenerweiterung.
Inaugural-Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München (1966)

61 ZWEIBARTH, H.:
Die Reizantwort über der Sehrinde des Menschen bei Versuchen mit Hyperventilation, Karotiskompression und Stickstoffbeatmung.
Inaugural-Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München (1965)

LEBENSLAUF

Am 8. Juni 1941 wurde ich als Sohn des Dr. med. Georg Kramann und seiner Ehefrau Dr. med. Margarete, geb. Klaus, in Siegen/Westfalen geboren. Nach vierjähriger Grundschulzeit besuchte ich von 1951 bis 1954 das Städtische Neusprachliche Gymnasium zu Hamm/Westfalen und wechselte von dort auf das Staatliche Humanistische Gymnasium Hammonense, das ich nach der Reifeprüfung am 11. März 1960 verließ.

Das Medizinstudium begann ich an der Universität Münster und ging dann an die Universität zu Bonn, wo ich im Sommer 1961 das Physikum ablegte. Nach weiterem je einsemestrigem Studium an den Universitäten Innsbruck und Berlin immatrikulierte ich mich an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München und bestand dort am 9. Februar 1966 die ärztliche Prüfung.